Projet de décision d'homologation PRD2017-10

Tioxazafène et Nématicide MON 102133 SC pour traitement des semences

(also available in English)

Le 6 juillet 2017

Ce document est publié par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Publications
Agence de réglementation de
la lutte antiparasitaire
Santé Canada
2720, promenade Riverside
I.A. 6607 D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Internet : pmra.publications@hc-sc.gc.ca
santecanada.gc.ca/arla
Télécopieur : 613-736-3758
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou 613-736-3799
pmra.infoserv@hc-sc.gc.ca

Canada

ISSN : 1925-0894 (imprimée)
1925-0908 (en ligne)

Numéro de catalogue : H113-9/2017-10F (publication imprimée)
H113-9/2017-10F-PDF (version PDF)

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre de Santé Canada, 2017

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou du produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, reproduction électronique ou mécanique, photocopie, enregistrement sur support magnétique ou autre, ou de la verser dans un système de recherche documentaire, sans l'autorisation écrite préalable du ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S5.

Table des matières

Aperçu 1
Projet de décision d'homologation concernant le tioxazafène 1
Fondements de la décision d'homologation de Santé Canada 1
Qu'est-ce que le tioxazafène? 2
Considérations relatives à la santé 2
Considérations relatives à l'environnement 5
Considérations relatives à la valeur 6
Mesures de réduction des risques 6
Prochaines étapes 7
Autres renseignements 7
Évaluation scientifique 9
1.0 Le principe actif, ses propriétés et ses utilisations 9
1.1 Description du principe actif 9
1.2 Propriétés physico-chimiques du principe actif et de la préparation commerciale 9
1.3 Mode d'emploi 10
1.4 Mode d'action 11
2.0 Méthodes d'analyse 11
2.1 Méthodes d'analyse du principe actif 11
2.2 Méthode d'analyse de la préparation 11
2.3 Méthodes d'analyse des résidus 11
3.0 Effets sur la santé humaine et animale 12
3.1 Résumé toxicologique 12
3.1.1 Caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires* 17
3.2 Dose aiguë de référence 18
3.3 Dose journalière admissible 18
3.4 Évaluation des risques liés à l'exposition professionnelle 19
3.4.1 Critères d'effet toxicologique 19
3.4.2 Exposition professionnelle et risques connexes 21
3.4.3 Exposition en milieu résidentiel et risques connexes 26
3.5 Évaluation de l'exposition par le régime alimentaire 26
3.5.1 Résidus dans l'eau potable 26
3.5.2 Résidus dans les denrées alimentaires d'origine végétale ou animale 27
3.5.3 Évaluation des risques alimentaires 28
3.5.4 Exposition globale et risques connexes 29
3.5.5 Limites maximales de résidus 29
4.0 Effets sur l'environnement 30
4.1 Devenir et comportement dans l'environnement 30
4.2 Caractérisation des risques environnementaux 32
4.2.1 Risques pour les organismes terrestres 33
4.2.2 Risques pour les organismes aquatiques 37
5.0 Valeur 38
5.1 Examen des avantages 38
5.2 Efficacité contre les organismes nuisibles 39

5.3 Effets nocifs ne concernant pas l'innocuité du produit 39
5.4 Utilisations appuyées 39
6.0 Considérations relatives à la politique sur les produits antiparasitaires 39
6.1 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques 39
6.2 Produits de formulation et contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement 40
7.0 Résumé 41
7.1 Santé et sécurité humaines 41
7.2 Risques pour l'environnement 42
7.3 Valeur 42
8.0 Projet de décision d'homologation 42
Liste des abréviations 45
Annexe I Tableaux et figures 47
Tableau 1 Analyse des résidus (sol et eau) 47
Tableau 2 Profil de toxicité du nématicide pour le traitement des semences MON 102133 SC, contenant du tioxazafène 48
Tableau 3 Profil de toxicité du produit technique Tioxazafène 49
Tableau 4 Profil de toxicité du métabolite MON 102130 (photolyte du tioxazafène) 56
Tableau 5 Critères d'effet toxicologique utilisés pour l'évaluation des risques pour la santé liés au tioxazafène 57
Tableau 6 Sommaire intégré de la chimie des résidus dans les aliments 58
Tableau 7 Aperçu de la chimie des résidus dans les aliments dans des études sur le métabolisme et l'évaluation des risques 85
Tableau 8 Voie de transformation et produits de transformation dans les études sur le devenir dans l'environnement 87
Tableau 9 Devenir et comportement en milieux terrestres et aquatiques 88
Tableau 10 Toxicité pour les espèces terrestres non ciblées 91
Tableau 11 Toxicité pour les espèces aquatiques non ciblées 92
Tableau 12 Évaluation des risques liés à l'exposition par voie orale au pollen et au nectar chez l'abeille domestique (*Apis mellifera*) après traitement des semences au tioxazafène (nématicide pour le traitement des semences MON 102133 SC) .. 94
Tableau 13 Concentrations prévues dans l'environnement et risques pour les organismes terrestres non ciblés, à l'exception des abeilles, des oiseaux et des mammifères 94
Tableau 14 Risques pour les oiseaux et les mammifères résultant de l'utilisation de semences de soja traitées 94
Tableau 15 Risques pour les oiseaux et les mammifères résultant de l'utilisation de semences de maïs traitées 95
Tableau 16 Principaux intrants de modélisation dans les eaux de surface pour l'évaluation de niveau 1 du tioxazafène 96
Tableau 17 Modélisation des concentrations prévues dans l'environnement et des quotients de risque pour les organismes aquatiques 96
Tableau 18 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques – Évaluation en fonction des critères de la voie 1 97
Tableau 19 Produits de remplacement homologués au Canada pour le traitement des semences en date d'octobre 2015 98

Tableau 20 Utilisations appuyées 98
Annexe II Renseignements supplémentaires sur les limites maximales de résidus : situation internationale et incidences commerciales 99
Tableau 1 Différences entre les LMR établies au Canada et ailleurs 99
Références 101

Aperçu

Projet de décision d'homologation concernant le tioxazafène

En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et de ses règlements d'application, l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada propose l'homologation complète à des fins de vente et d'utilisation du produit technique MON 102100 et du Nématicide MON 102133 SC pour traitement des semences, contenant le principe actif de qualité technique tioxazafène, pour la répression de certains nématodes du sol dans les semences de maïs de grande culture et de soja.

Après l'évaluation des données scientifiques à sa disposition, l'ARLA juge que, dans les conditions d'utilisation approuvées, le produit a une valeur et ne présente aucun risque inacceptable pour la santé humaine ou l'environnement.

La section Aperçu décrit les principaux points de l'évaluation, tandis que la section Évaluation scientifique présente des données techniques détaillées sur les évaluations des risques pour la santé humaine et pour l'environnement ainsi que sur la valeur du produit technique MON 102100 et du Nématicide MON 102133 SC pour traitement des semences.

Fondements de la décision d'homologation de Santé Canada

L'objectif premier de la *Loi sur les produits antiparasitaires* est de prévenir les risques inacceptables pour les personnes et l'environnement que présente l'utilisation des produits antiparasitaires. Les risques sanitaires ou environnementaux sont acceptables[1] s'il existe une certitude raisonnable qu'aucun dommage à la santé humaine, aux générations futures ou à l'environnement ne résultera de l'exposition au produit en question ou de l'utilisation de celui-ci, compte tenu des conditions d'homologation proposées. La Loi exige aussi que les produits aient une valeur[2] lorsqu'ils sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur leur étiquette. Les conditions d'homologation peuvent inclure l'ajout de mises en garde particulières sur l'étiquette d'un produit en vue de réduire davantage les risques.

Pour en arriver à une décision, l'ARLA applique des méthodes et des politiques modernes et rigoureuses d'évaluation des risques. Ces méthodes tiennent compte des caractéristiques uniques des sous-populations humaines sensibles (par exemple, les enfants) et des organismes présents dans l'environnement. Les méthodes et les politiques tiennent également compte de la nature des effets observés et de l'incertitude des prévisions concernant les répercussions de l'utilisation des pesticides. Pour obtenir de plus amples renseignements sur la façon dont l'ARLA réglemente les

---

1 « Risques acceptables » tels que définis au paragraphe 2(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

2 « Valeur » telle que définie au paragraphe 2(1) de la *Loi sur les produits antiparasitaires* : « L'apport réel ou potentiel d'un produit dans la lutte antiparasitaire, compte tenu des conditions d'homologation proposées ou fixées, notamment en fonction : *a*) de son efficacité; *b*) des conséquences de son utilisation sur l'hôte du parasite sur lequel le produit est destiné à être utilisé; et *c*) des conséquences de son utilisation sur l'économie et la société de même que de ses avantages pour la santé, la sécurité et l'environnement. »

pesticides, sur le processus d'évaluation et sur les programmes de réduction des risques, veuillez consulter la section *Pesticides et lutte antiparasitaire* du site Web de Santé Canada à santecanada.gc.ca/arla.

Avant de rendre une décision finale concernant l'homologation du tioxazafène, l'ARLA examinera tous les commentaires reçus du public en réponse au présent document de consultation[3]. L'Agence publiera ensuite un document de décision d'homologation[4] dans lequel elle présentera sa décision, les raisons qui la justifient, un résumé des commentaires formulés au sujet du Projet de décision d'homologation et sa réponse à ces commentaires.

Afin d'obtenir des précisions sur les renseignements exposés dans la section Aperçu, veuillez consulter la section Évaluation scientifique du présent document de consultation.

Qu'est-ce que le tioxazafène?

Le tioxazafène est un nouveau principe actif destiné à la lutte contre les nématodes dans les semences de maïs de grande culture et de soja. Il agit en entraînant une mutation génétique chez les nématodes ciblés. Le tioxazafène assure une répression à large spectre des nématodes lorsqu'il est utilisé pour le traitement des semences de maïs de grande culture et de soja.

Considérations relatives à la santé

Les utilisations approuvées du tioxazafène peuvent-elles nuire à la santé humaine?

Il est peu probable que le Nématicide MON 102133 SC pour traitement des semences, qui contient du tioxazafène, nuise à la santé humaine lorsqu'il est utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette.

On peut être exposé au tioxazafène par l'alimentation (aliments et eau) ou lors de la manipulation ou de l'application du produit. Au moment d'évaluer les risques pour la santé, deux facteurs importants sont pris en compte : la dose n'ayant aucun effet sur la santé et la dose à laquelle les gens sont susceptibles d'être exposés. Les doses utilisées pour évaluer les risques sont établies de façon à protéger les populations humaines les plus sensibles (par exemple, les enfants et les mères qui allaitent). Seules les utilisations entraînant une exposition à des doses bien inférieures à celles n'ayant eu aucun effet chez les animaux de laboratoire sont considérées comme acceptables à des fins d'homologation.

Les études toxicologiques effectuées sur des animaux de laboratoire permettent de décrire les effets sur la santé qui pourraient découler de divers degrés d'exposition à un produit chimique donné et de déterminer la dose à laquelle aucun effet n'est observé.

---

3 « Énoncé de consultation », conformément au paragraphe 28(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

4 « Énoncé de décision », conformément au paragraphe 28(5) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

Les effets constatés chez les animaux se produisent à des doses plus de 100 fois supérieures (et souvent beaucoup plus) aux doses auxquelles les humains sont normalement exposés lorsque des produits antiparasitaires sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur leur étiquette.

Chez les animaux de laboratoire, le principe actif de qualité technique tioxazafène présentait une toxicité aiguë faible par voie orale, par voie cutanée et par inhalation. Le tioxazafène était minimalement irritant pour les yeux, non irritant pour la peau, et n'a pas causé de réaction allergique cutanée. Par conséquent, aucune mention de danger aigu n'est requise sur l'étiquette de ce principe actif de qualité technique.

La préparation commerciale, le Nématicide MON 102133 SC pour traitement des semences, présentait une toxicité aiguë faible par voie orale, par voie cutanée et par inhalation. Elle était légèrement irritante pour la peau, non irritante pour les yeux, et n'a pas causé de réaction allergique cutanée. Par conséquent, aucune mention de danger aigu n'est requise sur l'étiquette de cette préparation commerciale.

Les essais de toxicité à court et à long terme (sur toute la durée de vie) chez les animaux, de même que les données de la littérature scientifique publiée, ont fait l'objet d'une évaluation pour déterminer dans quelle mesure le tioxazafène peut présenter une neurotoxicité, une immunotoxicité, une toxicité chronique, une cancérogénicité, une toxicité pour la reproduction et le développement et divers autres effets. Les critères d'effet toxicologique traduisant la plus grande sensibilité utilisés pour l'évaluation des risques sont les effets sur le poids corporel et sur les glandes surrénales, de même que le nombre accru de cellules normales au point de contact après une exposition par voie cutanée ou par inhalation. L'évaluation des risques confère une protection contre ces effets et contre tout autre effet possible en faisant en sorte que l'exposition des humains soit largement inférieure à la dose la plus faible ayant provoqué ces effets chez les animaux soumis aux essais.

Résidus dans l'eau et les aliments
Les risques liés à la consommation d'aliments et d'eau potable ne sont pas préoccupants.

Selon les estimations de la quantité globale ingérée par le régime alimentaire (aliments et eau potable), la population générale et les enfants de 1 et 2 ans, soit la sous-population qui ingérerait la plus grande quantité de tioxazafène par rapport au poids corporel, devraient être exposés à moins de 3 % de la dose journalière admissible. Selon ces estimations, les risques liés à une exposition chronique au tioxazafène par le régime alimentaire ne sont préoccupants pour aucun sous-groupe de la population.

Le risque de cancer pour la durée de vie lié à l'utilisation du tioxazafène sur le maïs de grande culture, le soja et le coton importé n'est pas préoccupant.

On estime que la quantité aiguë globale ingérée par le régime alimentaire (aliments et eau potable) par la population générale et tous les sous-groupes de la population est inférieure à 1 % de la dose aiguë de référence, et n'est donc pas préoccupante pour la santé. Le sous-groupe de population le plus fortement exposé est celui des enfants de 1 et 2 ans.

La *Loi sur les aliments et drogues* interdit la vente d'aliments falsifiés, c'est-à-dire d'aliments qui contiennent des résidus de pesticide dont la concentration dépasse la limite maximale de résidus (LMR). Les LMR pour les pesticides sont fixées, aux fins de l'application de la *Loi sur les aliments et drogues*, par l'évaluation des données scientifiques exigées par la *Loi sur les produits antiparasitaires*. Les aliments contenant des concentrations de résidus de pesticide qui ne dépassent pas la LMR fixée ne posent pas de risque inacceptable pour la santé.

L'ARLA juge acceptables les essais sur les résidus de tioxazafène dans le maïs de grande culture, le soja et le coton menés dans plusieurs régions des États-Unis, notamment dans des régions agricoles représentatives du Canada. Les LMR de ce principe actif sont présentées à la section Évaluation scientifique du présent document de consultation.

Risques professionnels liés à la manipulation du Nématicide MON 102133 SC pour traitement des semences

Les risques professionnels ne sont pas préoccupants lorsque le Nématicide MON 102133 SC pour traitement des semences est utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette, qui comprend des mesures de protection.

Les travailleurs qui traitent des semences avec le Nématicide MON 102133 SC pour traitement des semences dans des installations commerciales ou à l'aide de systèmes commerciaux mobiles, ainsi que les travailleurs qui plantent des semences traitées, peuvent entrer en contact direct avec des résidus du tioxazafène par voie cutanée et par inhalation. Par conséquent, l'étiquette précise que les travailleurs qui traitent les semences ou manipulent les semences traitées doivent porter l'équipement de protection individuelle décrit ici. Dans les installations commerciales de traitement des semences et avec les systèmes commerciaux mobiles, les travailleurs chargés du mélange et du chargement doivent porter un vêtement à manches longues, un pantalon long et des gants résistant aux produits chimiques; les travailleurs chargés du nettoyage doivent porter une combinaison résistant aux produits chimiques par-dessus un vêtement à manches longues, un pantalon long et des gants résistant aux produits chimiques; les travailleurs chargés de l'ensachage, de la couture et de l'empilage, de même que les travailleurs chargés d'autres activités qui n'impliquent pas de contact direct avec les semences traitées doivent porter un vêtement à manches longues, un pantalon long et des gants résistant aux produits chimiques. Le mélange et le chargement des semences doivent se faire en circuit fermé dans les installations commerciales de traitement et les systèmes de traitement mobiles. Un tracteur à cabine fermée doit être utilisé pour la plantation des semences traitées, et les travailleurs chargés de la plantation doivent porter une veste de travail par-dessus un vêtement à manches longues, un pantalon long et des gants résistant aux produits chimiques pour charger et planter les semences traitées. Compte tenu de ces énoncés figurant sur l'étiquette et des durées d'exposition prévues des travailleurs et des personnes qui manipulent le produit, les risques pour la santé de ces personnes ne sont pas préoccupants.

En ce qui concerne l'exposition occasionnelle, on s'attend à ce qu'elle soit largement inférieure à celle que subissent les travailleurs et, par conséquent, négligeable. Les risques pour la santé des tierces personnes ne sont donc pas préoccupants.

Considérations relatives à l'environnement

Qu'arrive-t-il lorsque le tioxazafène est introduit dans l'environnement?

Le tioxazafène ne devrait pas poser de risque préoccupant lorsqu'il est utilisé conformément au mode d'emploi sur l'étiquette. Le tioxazafène ne devrait pas poser de risque pour les organismes aquatiques, les insectes utiles, les lombrics ou les végétaux terrestres. Il peut poser un risque pour les oiseaux et les petits mammifères non ciblés s'ils ingèrent suffisamment de semences traitées; par conséquent, l'étiquette doit comporter des énoncés informant les utilisateurs des risques potentiels et précisant que toutes les semences traitées doivent être retirées ou enterrées dans le sol. Lorsque le mode d'emploi sur l'étiquette est respecté, le risque est jugé acceptable.

Le tioxazafène peut pénétrer dans l'environnement pendant la plantation de semences traitées.

Dans l'environnement terrestre, le tioxazafène est légèrement persistant à persistant dans le sol et peut subsister jusqu'à la saison de végétation suivante dans certains types de sol. Il se dégrade en présence de microbes pour former diverses substances qui ne devraient pas s'accumuler en grande quantité dans l'environnement. Le tioxazafène se lie fortement aux particules de sol et reste dans les couches supérieures du sol : il risque peu de se déplacer dans le sol.

Le tioxazafène peut atteindre l'environnement aquatique s'il est transporté par l'érosion pluviale. Une fois dans l'environnement aquatique, il n'est pas dégradé par la lumière du jour, mais il se dégrade en présence de microbes et peut alors se lier aux sédiments. Il peut ainsi former diverses substances, mais on ne s'attend pas à ce qu'elles atteignent des concentrations qui pourraient s'avérer préoccupantes pour l'environnement lorsque le tioxazafène est utilisé pour traiter des semences. Le tioxazafène peut s'accumuler en faible quantité dans les tissus animaux et végétaux, mais sans atteindre des concentrations préoccupantes.

Le tioxazafène ne devrait pas se déplacer dans l'air et être transporté sur de longues distances à partir de l'endroit où il a été appliqué.

Lorsque le tioxazafène est utilisé conformément au mode d'emploi sur l'étiquette, il ne devrait pas avoir d'effet sur les végétaux, les abeilles et les organismes aquatiques. L'ingestion de semences traitées peut cependant avoir des effets sur les oiseaux et les petits mammifères. Les oiseaux de petite taille peuvent subir des effets toxiques même en ingérant un petit nombre de semences. Afin de réduire les risques pour les oiseaux et les petits mammifères, les utilisateurs de semences traitées doivent enterrer ou retirer toutes les semences répandues ou exposées sur le sol.

Considérations relatives à la valeur

Quelle est la valeur du Nématicide MON 102133 SC pour traitement des semences?

Le tioxazafène, principe actif du Nématicide MON 102133 SC pour traitement des semences, assure la répression de certains nématodes du sol dans le maïs de grande culture et le soja.

Le Nématicide MON 102133 SC pour traitement des semences, qui contient du tioxazafène, s'est révélé efficace pour lutter contre certains nématodes du sol dans le maïs de grande culture et le soja, y compris des nématodes ayant une incidence économique importante, comme le nématode à kyste du soja. Il assure la répression de divers nématodes à l'étape des semis. Contrairement aux nématicides fumigants et non fumigants classiques, le Nématicide MON 102133 SC pour traitement des semences permet de lutter contre les nématodes de façon plus économique et plus pratique en raison de son application localisée comme traitement des semences. L'homologation du Nématicide MON 102133 SC pour traitement des semences mettrait à la disposition des producteurs canadiens le seul produit classique de traitement des semences permettant de lutter contre une infestation de nématodes dans le soja et le maïs de grande culture. Le produit peut également être utilisé en combinaison avec certains fongicides et insecticides pour le traitement des semences.

Mesures de réduction des risques

Les étiquettes des contenants de produits antiparasitaires homologués précisent le mode d'emploi de ces produits. On y trouve notamment des mesures de réduction des risques visant à protéger la santé humaine et l'environnement. Les utilisateurs sont tenus par la Loi de s'y conformer.

Voici les principales mesures qui devraient figurer sur l'étiquette du Nématicide MON 102133 SC pour traitement des semences pour réduire les risques relevés dans le cadre de l'évaluation.

Principales mesures de réduction des risques

Santé humaine
Puisque la possibilité que des utilisateurs entrent en contact direct avec le tioxazafène par voie cutanée ou par inhalation de brouillard de pulvérisation entraîne certaines préoccupations, quiconque mélange, charge et applique le Nématicide MON 102133 SC pour traitement des semences doit porter l'équipement de protection individuelle suivant : dans les installations commerciales de traitement des semences et en cas d'utilisation de systèmes commerciaux mobiles, les travailleurs qui mélangent et chargent les semences doivent porter un vêtement à manches longues, un pantalon long et des gants résistant aux produits chimiques; les travailleurs chargés du nettoyage doivent porter une combinaison résistant aux produits chimiques par-dessus un vêtement à manches longues, un pantalon long et des gants résistant aux produits chimiques; les travailleurs chargés de l'ensachage, de la couture et de l'empilage des sacs, de même que les travailleurs réalisant d'autres activités n'entraînant pas de contact direct avec les semences traitées, doivent porter un vêtement à manches longues, un pantalon long et des gants

résistant aux produits chimiques. Le mélange et le chargement doivent se faire en circuit fermé pour le traitement des semences dans les installations commerciales et les unités mobiles. Un tracteur à cabine fermée doit être utilisé lors de la plantation des semences traitées, et les travailleurs chargés de la plantation doivent porter une veste de travail par-dessus un vêtement à manches longues, un pantalon long et des gants résistant aux produits chimiques pour le chargement et la plantation des semences traitées.

Environnement
L'ingestion de certains types de semences traitées au tioxazafène peut poser un risque pour les oiseaux et les mammifères. Afin de réduire ce risque, les utilisateurs doivent enterrer ou retirer toutes les semences traitées répandues ou exposées sur le sol.

Prochaines étapes

Avant de rendre une décision finale concernant l'homologation du tioxazafène, l'ARLA examinera tous les commentaires reçus du public en réponse au présent document de consultation. Elle acceptera les commentaires écrits au sujet du Projet de décision pendant une période de 45 jours à compter de la date de publication du document. Il faut souligner que, pour respecter les obligations du Canada en matière de commerce international, une consultation sur les LMR proposées aura également lieu à l'échelle internationale par l'entremise d'un avis transmis à l'Organisation mondiale du commerce. Veuillez faire parvenir tout commentaire aux Publications, dont les coordonnées se trouvent sur la page couverture. L'Agence publiera ensuite un document de décision d'homologation dans lequel elle présentera sa décision, les raisons qui la justifient, un résumé des commentaires formulés au sujet du Projet de décision d'homologation et sa réponse à ces commentaires.

Autres renseignements

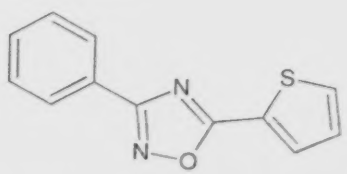
Une fois qu'elle aura pris sa décision concernant l'homologation du tioxazafène, l'ARLA publiera un document de décision d'homologation (reposant sur l'évaluation scientifique qui suit). En outre, les données des essais cités en référence seront mises à la disposition du public, sur demande, dans la salle de lecture de l'ARLA située à Ottawa.

Évaluation scientifique

Tioxazafène

1.0 Le principe actif, ses propriétés et ses utilisations

1.1 Description du principe actif

Principe actif	Tioxazafène
Fonction	Nématicide
Nom chimique	
1. **Union internationale de chimie pure et appliquée**	3-phényl-5-(2-thiényl)-1,2,4-oxadiazole
2. **Chemical Abstracts Service**	3-phényl-5-(2-thiényl)-1,2,4-oxadiazole
Numéro du Chemical Abstracts Service	330459-31-9
Formule moléculaire	$C_{12}H_8N_2OS$
Masse moléculaire	228,27 g/mol
Formule développée	
Pureté du principe actif	82,38 %

1.2 Propriétés physico-chimiques du principe actif et de la préparation commerciale

Produit technique : MON 102100

Propriété	Résultat
Couleur et état physique	Crème à gris clair, solide
Odeur	Faible odeur aromatique
Point de fusion	109 °C
Point ou plage d'ébullition	Sans objet
Masse volumique apparente	0,513 à 0,674
Pression de vapeur à 25 °C	7,76E-05 Pa

Propriété	Résultat
Spectre d'absorption ultraviolet-visible	ε = 1,728E+04 à λ = 288,06 nm ε = 2,069E+04 à λ = 246,05 nm
Solubilité dans l'eau à 20 °C	1,24 µg/mL
Solubilité dans les solvants organiques à 20 °C	Solvant — Solubilité (g/L) Hexane — 6,64 Méthanol — 11,1 *n*-octanol — 13,3 Acétone — 100 Acétate d'éthyle — 106 Toluène — 121 Dichlorométhane — 284
Coefficient de partage *n*-octanol:eau (K_{oe})	4,13
Constante de dissociation (pK_a)	Sous forme non ionisée aux pH enregistrés dans l'environnement
Stabilité (température, métaux)	Stable pendant deux semaines à 54 °C, et au contact avec des métaux et des ions métalliques

Préparation commerciale : Nématicide MON 102133 SC pour traitement des semences

Propriété	Résultat
Couleur	Brun
Odeur	Légèrement âcre
État physique	Liquide
Type de préparation	Suspension
Garantie	537 g/L
Description du contenant	Polyéthylène haute densité
Masse volumique	1 170 g/L
pH en dispersion aqueuse à 1 %	8,0 à 10,0
Potentiel oxydant ou réducteur	La substance n'est ni fortement réductrice ni fortement oxydante
Stabilité à l'entreposage	Stable lorsqu'entreposé à 55 °C pendant 14 jours
Caractéristiques de corrosion	Non corrosif pour les matériaux d'emballage commerciaux
Explosibilité	Non explosif

1.3 Mode d'emploi

Pour réprimer certains nématodes du sol, traiter les semences avec le Nématicide MON 102133 SC pour traitement des semences à une dose de 0,875 mL/1 000 semences pour le maïs de grande culture et de 0,438 mL/1 000 semences pour le soja. Le Nématicide MON 102133 SC pour traitement des semences peut être utilisé en association avec les produits de traitement des semences homologués pour les cultures figurant sur leur étiquette.

1.4 Mode d'action

Le tioxazafène agit contre les nématodes du sol. Il cause une mutation génétique uniquement chez les nématodes.

2.0 Méthodes d'analyse

2.1 Méthodes d'analyse du principe actif

Les méthodes présentées pour l'analyse du principe actif et des impuretés dans le produit de qualité technique ont été validées et jugées acceptables.

2.2 Méthode d'analyse de la préparation

La méthode présentée pour l'analyse du principe actif dans la préparation a été validée et jugée acceptable comme méthode d'analyse aux fins de l'application de la loi.

2.3 Méthodes d'analyse des résidus

Sol et eau
Des méthodes de chromatographie en phase liquide haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem (CPLHP-SM/SM) ou de chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse en tandem (CPG-SM/SM) ont été mises au point et proposées pour la production de données et l'application de la loi. Ces méthodes satisfont aux exigences en matière de sélectivité, d'exactitude et de précision à leur limite de quantification (LQ) respective. Des taux de récupération acceptables (70 à 120 %) ont été obtenus dans les milieux environnementaux. Pour une brève description des méthodes de dosage des résidus, voir le tableau 1 de l'annexe I.

Denrées d'origine végétale
La méthode 115G806A, une méthode de chromatographie en phase liquide à ionisation par électronébuliseur couplée à la spectrométrie de masse en tandem (CPLIEN-SM/SM), a été mise au point et proposée pour l'application de la loi en ce qui touche le tioxazafène et le métabolite benzamidine. Cette méthode satisfait aux exigences en matière de spécificité, d'exactitude et de précision à sa limite de quantification. Des taux de récupération acceptables ont été obtenus. La méthode proposée aux fins de l'application de la loi a été validée par un laboratoire indépendant. Les solvants d'extraction utilisés dans la méthode sont semblables à ceux utilisés dans les études de métabolisation sur le maïs de grande culture, le coton et le soja; par conséquent, il n'était pas nécessaire de démontrer davantage l'efficacité de l'extraction dans des cultures radiomarquées pour la méthode proposée aux fins de l'application de la loi.

La méthode ME-1604, une méthode de chromatographie en phase gazeuse avec ionisation par impact électronique couplée à la spectrométrie de masse en tandem (CPGIIE-SM/SM), a été mise au point et proposée pour la production de données sur le tioxazafène. La méthode ME-1579 (CPLIEN-SM/SM) a été mise au point et proposée pour la production de données sur le métabolite benzamidine. Ces méthodes satisfont aux exigences en matière de spécificité,

d'exactitude et de précision à leur limite de quantification respective. Des taux de récupération acceptables ont été obtenus. On a démontré que l'efficacité de l'extraction avec les méthodes ME-1604 et ME-1579 était satisfaisante à l'aide d'échantillons radiomarqués provenant des études de métabolisation sur le maïs de grande culture (résidus d'éclaircissage et fourrage sec) et le soja (foin et semences).

Denrées animales
La méthode ME-1764 (CPGIIE-SM/SM et CPL-SM/SM) a été mise au point et proposée pour la collecte de données et l'application de la loi en ce qui concerne le tioxazafène et les métabolites benzonitrile, benzamidine et 2-thénoylglycine. Cette méthode satisfait aux exigences en matière de spécificité, d'exactitude et de précision à sa limite de quantification. Des taux de récupération acceptables ont été obtenus. La méthode proposée aux fins de l'application de la loi a été validée par un laboratoire indépendant. On a démontré que l'efficacité de l'extraction avec la méthode proposée pour l'application de la loi était satisfaisante au moyen de matrices radiomarquées de chèvre (muscle, gras, rein et lait) et de poule (œuf, gras).

3.0 Effets sur la santé humaine et animale

3.1 Résumé toxicologique

L'ARLA a étudié en détail la base de données toxicologiques élaborée pour le tioxazafène. Cette base de données comprend toutes les études toxicologiques actuellement requises aux fins de l'évaluation des risques. De plus, des études mécanistes ont été présentées pour appuyer le mode d'action proposé pour la formation de tumeurs hépatiques chez la souris. Enfin, plusieurs études menées sur un photolyte du tioxazafène, le MON 102130, figurent dans la base de données toxicologiques. Ces études ont été effectuées conformément aux bonnes pratiques de laboratoire et aux protocoles d'essai actuellement reconnus à l'échelle internationale. La qualité scientifique des données est élevée, et la base de données est jugée adéquate pour déterminer la majorité des effets toxiques potentiels d'une exposition au tioxazafène.

L'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination du tioxazafène, uniformément marqué au ^{14}C sur le cycle phényle ou le cycle thiophène, ont été étudiés chez le rat. Les rats ont reçu du tioxazafène marqué au ^{14}C sous forme de dose unique faible par voie orale, de dose unique élevée par voie orale, de dose unique faible par voie intraveineuse ou comme dernière dose suivant l'administration de doses faibles par voie orale de substance à l'essai non marquée. L'absorption du tioxazafène s'est avérée rapide et élevée (environ 80 %) suivant l'administration de la dose unique élevée par voie orale, mais légèrement plus faible (environ 65 %) après la dose faible. Après l'administration unique ou répétée de doses par voie orale, moins de 1 % de la dose administrée (DA) était toujours présente dans les tissus après sept jours. Les organes présentant les niveaux de radioactivité les plus élevés et les plus durables étaient le foie, les reins et le cortex rénal, sans différence apparente de distribution dans les différents tissus en fonction du sexe, de la concentration ou de la position du radiomarqueur. Les glandes surrénales affichaient également un niveau de radioactivité élevé, environ deux fois plus haut chez les femelles que chez les mâles. La demi-vie d'élimination du tioxazafène dans le plasma était d'environ 40 heures après l'administration de doses faible et élevée. Le tioxazafène était éliminé principalement dans les matières fécales (45 à 69 % de la DA), suivies de l'urine (24 à 38 % de

la DA), l'excrétion biliaire étant à l'origine de la plus grande partie de la radioactivité dans les matières fécales. L'élimination par l'air expiré était négligeable. Le tioxazafène était largement métabolisé, la plupart des métabolites représentant moins de 1 % de la DA. Dans l'urine, le principal métabolite après l'administration du tioxazafène marqué sur le cycle phényle était la benzamidine (jusqu'à 13 % de la DA), suivie de glucuronide d'hydroxytioxazafène (jusqu'à 5 % de la DA), et de l'acide hippurique (jusqu'à 3 % de la DA). Dans le cas du tioxazafène marqué sur le cycle thiophène, les métabolites les plus abondants dans l'urine étaient la thénoylglycine (jusqu'à 6 % de la DA), le glucuronide d'hydroxytioxazafène (jusqu'à 5 % de la DA) et le métabolite non caractérisé M26 (jusqu'à 4 % de la DA). Dans les matières fécales, la seule différence significative selon la position du radiomarqueur était que la benzamidine était le métabolite le plus abondant (environ 25 % de la DA) chez les rats ayant reçu le tioxazafène marqué sur le cycle phényle. Le métabolite urinaire, le glucuronide d'hydroxytioxazafène, a également été détecté dans la bile, où il était le métabolite le plus abondant, sans égard à la position du radiomarqueur. Le tioxazafène intact n'a pas été détecté dans les excreta. Les voies métaboliques proposées chez le rat étaient l'oxydation (hydroxylation) du cycle thiophène, suivie d'une conjugaison, principalement avec l'acide glucuronique, puis d'un clivage réducteur avec hydrolyse subséquente du cycle oxadiazole.

Dans l'essai de toxicité aiguë, le tioxazafène s'est avéré faiblement toxique par voies orale et cutanée et par inhalation chez le rat. Le tioxazafène était minimalement irritant pour les yeux et non irritant pour la peau des lapins. Dans un essai de sensibilisation cutanée au moyen du test de Buehler, le tioxazafène n'était pas un sensibilisant cutané chez le cobaye.

La préparation commerciale, le Nématicide MON 102133 SC pour traitement des semences, avait une toxicité aiguë faible par voies orale et cutanée et par inhalation chez le rat. Chez le lapin, elle était non irritante pour les yeux et légèrement irritante pour la peau, et n'était pas un sensibilisant cutané chez le cobaye au test de Buehler.

Après une administration répétée de doses par le régime alimentaire chez le rat à court et à long terme, les glandes surrénales montraient des signes de toxicité. Au nombre des effets sur les glandes surrénales figuraient des modifications du poids de l'organe ainsi qu'une atrophie et une vacuolisation de la corticosurrénale. Une réduction du poids corporel a aussi été observée dans la plupart des études par le régime alimentaire, de même que la présence de corps étrangers et/ou une pigmentation brune dans les reins. Les effets sur les reins n'étant pas accompagnés d'une série d'autres effets rénaux, ils n'ont pas été jugés nocifs. Des modifications des paramètres hématologiques et de certains paramètres biochimiques ont également été observées dans plusieurs études.

Une hyperostose du fémur, c'est-à-dire une quantité accrue de travées métaphysaires remplissant l'espace médullaire, a été observée dans plusieurs études par le régime alimentaire chez le rat à des doses qui autrement définiraient la dose sans effet nocif observé (DSENO) de l'étude. Pour déterminer l'importance toxicologique de ces changements osseux, on a étudié d'autres signes d'altération fonctionnelle résultant de l'occlusion de l'espace médullaire de la cavité osseuse causée par une croissance osseuse excessive. L'hyperostose du fémur peut avoir un effet nocif sur l'hématopoïèse, et peut aussi être associée à une altération du métabolisme du calcium et du phosphore. De plus, une réduction de l'espace médullaire peut avoir un effet sur le métabolisme

des graisses, lui-même lié à la différenciation des cellules stromales de la moelle osseuse. Les seules études dans lesquelles des changements pouvant être associés au tioxazafène ont été observés étaient les études par le régime alimentaire à court terme (28 jours et 90 jours) chez le rat. Dans l'étude par le régime alimentaire de 28 jours chez le rat, une hyperostose du fémur (cotée comme minime) a été observée chez les deux sexes à une dose entraînant une augmentation du tissu adipeux dans la moelle osseuse du sternum chez les mâles. À la dose immédiatement supérieure, le tissu adipeux des femelles était touché, et d'autres changements hématologiques possiblement liés à l'hyperostose étaient présents. Dans l'étude par le régime alimentaire de 90 jours chez le rat, on a observé une hyperostose métaphysaire minime du fémur à une faible dose chez les deux sexes, avec des changements hématologiques se produisant à la dose immédiatement supérieure, mais chez les femelles seulement. Dans les études de toxicité pour la reproduction, de neurotoxicité de 90 jours et de toxicité chronique/oncogénicité de deux ans chez le rat, on a observé une hyperostose métaphysaire minime du fémur chez les deux sexes uniquement à la dose élevée et en l'absence de changements pouvant être associés au tioxazafène. Dans l'ensemble, la faible incidence et la très faible gravité de l'hyperostose aux faibles doses dans les études chez le rat, combinés à l'absence de corrélation claire avec la toxicité, font que les changements osseux sont peu préoccupants. De plus, rien n'indiquait que les effets s'aggravaient avec la durée de l'administration. Il importe également de noter que rien n'indiquait la présence de modifications nocives des paramètres d'ossification chez le fœtus lors des études de toxicité pour le développement.

Après une administration répétée par le régime alimentaire chez la souris à court et à long terme, le foie était le principal organe à présenter des effets toxiques. On a observé une hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire chez les deux sexes à toutes les durées d'exposition. L'augmentation du poids du foie, de la bilirubine et du cholestérol et les modifications des enzymes hépatiques indiquaient également une hépatotoxicité. Les souris femelles semblaient plus sensibles aux effets sur le foie que les mâles, une nécrose de cellules isolées et des hépatocytes nécrosés dispersés ayant été observés chez les femelles, mais pas chez les mâles. De plus, la survie des souris femelles était réduite après l'administration de doses à long terme. Dans les études à court terme, on a observé, à la même dose, que la mort des mâles survenait plus tard que celle des femelles (et parfois pas du tout).

Après l'administration par le régime alimentaire pendant 90 jours de capsules contenant du tioxazafène, le poids des poumons était augmenté chez les deux sexes à la dose maximale. Il n'y avait aucun signe d'altération fonctionnelle ni aucune pathologie du poumon; par conséquent, ce résultat a été jugé peu préoccupant. Une chienne a été trouvée morte le troisième jour de l'étude. Même si on a observé une ulcération du larynx, laissant croire à une cause physique ou irritante comme la régurgitation ou l'aspiration, et que des vomissements jaunes étaient présents dans la cage de l'animal, la cause de la mort reste inconnue. Étant donné la faible incidence des vomissements dans l'étude, cette mort a été jugée équivoque quant à ses liens avec le traitement.

Des éléments de la base de données laissent croire que la toxicité augmente avec la durée d'administration du tioxazafène. Des cas de mortalité et de nécrose hépatocytaire (hépatocytes nécrotiques dispersés) ont été observés chez la souris après l'administration à long terme de doses plus faibles que celles qui ont entraîné les mêmes effets dans les études à court terme.

Après une exposition cutanée répétée à court terme (28 jours) au tioxazafène, une hyperplasie cutanée a été observée chez les rats à toutes les doses; cependant, aucune irritation cutanée n'était présente au point d'application. Une vacuolisation du cortex surrénal à été observée à toutes les doses chez les mâles, mais seulement aux doses élevées chez les femelles. Il faut également souligner d'autres effets à doses élevées : une modification du poids de divers organes, notamment une augmentation du poids des poumons sans anomalie histopathologique correspondante, de même que des modifications des paramètres biochimiques et des effets sur le poids corporel.

Dans les études de toxicité par inhalation (voie nasale uniquement) de 28 et 90 jours, des effets associés au traitement par le tioxazafène ont été observés à des doses similaires, notamment une atrophie et une vacuolisation des glandes surrénales et une hyperplasie de l'épithélium respiratoire. On a observé une augmentation de l'incidence et de la gravité de l'hyperplasie épithéliale respiratoire. Les doses élevées ont également entraîné une dégénérescence de l'épithélium respiratoire, des infiltrations de lymphocytes dans la cavité nasale, une hyperplasie lymphoïde de la cavité nasale et une métaplasie squameuse de l'épithélium respiratoire. L'hyperplasie de l'épithélium respiratoire à la faible dose a été jugée peu préoccupante, car elle était minime ou faible, il n'y avait aucun signe d'altération fonctionnelle (c'est-à-dire de dégénérescence), et le larynx n'était pas atteint, seules les sections supérieures de la cavité nasale (principalement les sections II et III) ayant été touchées.

La toxicité pour la reproduction a été évaluée dans le cadre d'une étude sur deux générations par le régime alimentaire chez le rat. Les mâles présentaient une vacuolisation et une augmentation du poids des glandes surrénales aux faibles doses. La consommation d'aliments et le poids corporel ont été touchés aux doses plus élevées, tout comme le foie. On n'a observé aucun effet sur les petits ni sur aucun paramètre lié à la reproduction aux différentes doses. Rien n'indiquait une sensibilité chez les petits.

Dans les études de toxicité pour le développement par gavage chez le rat et le lapin, rien n'indiquait une sensibilité chez les petits. Chez le rat, on a observé une diminution du poids corporel chez les mères (y compris une perte de poids) et une diminution du poids des surrénales à des doses qui ne produisaient aucun effet chez le fœtus. Chez le lapin, même si on n'a observé aucun effet chez les mères ni les fœtus à la dose maximale, une diminution du poids corporel et de la prise de poids corporel a été constatée à la même dose chez les mères lors de l'étude de détermination des doses.

Une série d'études in vivo et in vitro sur la génotoxicité du tioxazafène n'a révélé aucun signe de génotoxicité. La préparation commerciale, le Nématicide MON 102133 SC pour traitement des semences, a donné un résultat négatif au test de mutation inverse sur bactéries, mais un résultat positif au test du micronoyau in vivo chez la souris, à la récolte à 24 heures pour la dose élevée seulement.

Les résultats de l'étude d'oncogénicité du tioxazafène sur 18 mois chez la souris révèlent une augmentation de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires et des hémangiosarcomes systémiques liée au traitement chez les souris mâles, à la dose maximale. Un mode d'action pour la formation des tumeurs hépatocellulaires a été proposé. Les principaux événements de ce mode

d'action sont les suivants : 1) cytotoxicité avec induction du cytochrome P450 et hypertrophie *hépatocellulaire connexes*, 2) *prolifération hépatocellulaire*, 3) *expansion clonale sélective* menant à l'altération des foyers et 4) adénomes et carcinomes hépatocellulaires. D'autres études ont été menées pour confirmer le mode d'action proposé. Il s'agissait de colorations immunohistochimiques de foies provenant des études à court terme chez la souris ayant pour but d'examiner la prolifération des cellules hépatiques (anticorps anti-Ki67) et la prolifération des peroxysomes (anticorps anti-PMP70 et anti-catalase), de même que d'études par le régime alimentaire de 4 jours et de 14 jours chez la souris visant à étudier les caractères anatomopathologiques et histologiques, avec établissement des profils immunohistochimique, enzymatique et d'expression génique relatifs à un mode d'action faisant intervenir les récepteurs CAR et PXR. Étant donné les résultats de ces études, de même que l'ensemble des données de la base de données, le mode d'action proposé a été jugé plausible pour expliquer les carcinomes hépatocellulaires chez la souris. Aucun mode d'action n'ayant été proposé concernant l'induction des hémangiosarcomes systémiques chez les souris mâles, une méthode d'extrapolation linéaire aux faibles doses (excès de risque unitaire) a été jugé adéquate pour l'évaluation des risques de tumeurs de ce type. On a observé une incidence accrue des sarcomes histiocytaires chez les souris femelles à la dose maximale. Compte tenu des doses auxquelles des souris femelles sont mortes et des effets hépatiques observés (nécrose hépatique), on a conclu que la dose maximale dans l'étude d'oncogénicité de 18 mois était excessive chez la souris femelle. Pour cette raison, l'incidence accrue des tumeurs chez les femelles à cette dose n'a pas été jugée pertinente pour l'évaluation des risques.

Dans l'étude de cancérogénicité du tioxazafène chez le rat, l'administration à tous les groupes de mâles a pris fin quatre semaines plus tôt que la date prévue pour le sacrifice en raison du faible taux de survie (non lié au traitement) du groupe recevant une dose faible ou intermédiaire, ce qui n'a pas de répercussion sur l'utilité de l'étude. L'incidence des hibernomes de la cavité thoracique a augmenté chez les mâles recevant les deux doses les plus élevées et chez les femelles recevant la dose maximale. Les hibernomes sont des tumeurs rares qui se développent aux dépens du tissu adipeux brun. Étant donné la nature de la tumeur, les résultats ne concernent que les tumeurs détectées lors d'un examen macroscopique, et les animaux n'ont donc pas tous fait l'objet d'un examen systématique visant à détecter ce type de tumeur. Pour ces raisons, même si elle n'était pas clairement liée à la dose, l'incidence accrue des hibernomes aux deux doses les plus élevées chez les mâles a été considérée comme un résultat équivoque. Chez les femelles, l'augmentation du nombre d'hibernomes était préoccupante uniquement à la dose maximale. Même si elle n'était pas clairement liée à la dose, une incidence accrue des tumeurs bénignes du stroma endométrial (polypes) a été constatée chez les femelles aux deux doses les plus élevées. On n'a noté aucune augmentation des tumeurs malignes de l'endomètre. Dans l'ensemble, l'incidence accrue des polypes endométriaux aux deux doses les plus élevées a été jugée équivoque.

La possibilité que le tioxazafène ait des effets neurotoxiques a été étudiée chez le rat après exposition aiguë par gavage ou après administration par le régime alimentaire pendant 90 jours. Après l'administration d'une dose unique, on a noté une réduction du nombre total d'activités motrices et ambulatoires dès le premier jour, conjuguée à une diminution de la température corporelle. De plus, on a observé une diminution de la quantité de matières fécales et de la prise de poids corporel la première semaine. Les effets ont atteint leur maximum après quatre heures.

On a observé une diminution du poids corporel, de la prise de poids corporel et de l'efficacité alimentaire dans l'étude de 90 jours et, à la dose la plus élevée, une hyperostose métaphysaire minime du fémur, (voir plus haut). Aucun effet neuropathologique n'a été observé dans l'une ou l'autre des études. Dans l'ensemble, rien n'indiquait une neurotoxicité sélective du tioxazafène.

Dans une étude d'immunotoxicité de 28 jours par le régime alimentaire chez la souris, on a observé des signes de perturbation ou de dérèglement de la réponse immunitaire, soit une diminution des taux d'IgM sériques et des effets sur le foie.

Une étude de toxicité aiguë par voie orale chez le rat, une étude de toxicité par le régime alimentaire de 28 jours chez le rat et des études de génotoxicité étaient disponibles concernant le photolyte MON 102130, un métabolite environnemental majeur. L'étude de toxicité aiguë a révélé une faible toxicité par voie orale. La comparaison des résultats cliniques obtenus avec le photolyte et le tioxazafène dans l'étude de toxicité aiguë à la dose limite chez le rat laisse croire que le photolyte présente une toxicité aiguë plus grande que le tioxazafène; cependant, des différences relativement aux véhicules peuvent avoir joué un rôle dans ce résultat. Dans l'étude de 28 jours, le spectre de toxicité du photolyte était semblable (effets à des doses comparables) à celui du tioxazafène. Un essai de mutation inverse sur bactéries et un test du micronoyau in vivo chez la souris ont donné des résultats négatifs.

Les résultats des études toxicologiques menées sur des animaux de laboratoire avec le tioxazafène, sa préparation commerciale connexe, le Nématicide MON 102133 SC pour traitement des semences, et le Photolyte MON 102130 sont résumés aux tableaux 2, 3 et 4 de l'annexe I, respectivement. Les critères d'effet toxicologique utilisés dans l'évaluation des risques pour la santé humaine sont résumés au tableau 5 de l'annexe I.

Déclarations d'incident

Depuis le 26 avril 2007, les titulaires sont tenus par la loi de déclarer à l'ARLA tout incident lié à l'utilisation de produits antiparasitaires, notamment les effets nocifs pour la santé ou l'environnement au Canada. Une recherche d'incidents liés au principe actif tioxazafène a été réalisée. Aucun incident chez l'humain ou les animaux domestiques lié au principe actif tioxazafène n'a été signalé à l'ARLA, et le demandeur n'a pas soumis d'autres données à ce sujet.

3.1.1 Caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*

Pour l'évaluation des risques liés aux résidus pouvant être présents dans les aliments ou aux résidus de produits utilisés à l'intérieur ou autour des maisons ou des écoles, la *Loi sur les produits antiparasitaires* prescrit l'application d'un facteur additionnel de 10 aux effets de seuil afin de tenir compte de la toxicité prénatale et postnatale potentielle et du degré d'exhaustivité des données d'exposition et de toxicité relatives aux nourrissons et aux enfants. Un facteur différent peut convenir s'il s'appuie sur des données scientifiques fiables.

En ce qui concerne l'exhaustivité de la base de données toxicologiques sur les nourrissons et les enfants, la base contient l'ensemble des études requises, y compris des études de toxicité pour le développement chez le rat et le lapin et une étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations chez le rat.

Pour ce qui est de la toxicité prénatale et postnatale, on n'a relevé aucun signe de sensibilité accrue chez les fœtus ou les petits par rapport aux parents dans le cadre de l'étude de toxicité pour la reproduction et l'étude de toxicité pour le développement prénatal. On n'a observé aucun effet sur les fœtus de rat et de lapin lors des études de toxicité pour le développement, ni aucun effet sur les petits dans l'étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations chez le rat. À la lumière de ces résultats, le facteur prescrit par la *Loi sur les produits antiparasitaires* a été ramené à 1 pour tous les scénarios.

3.2 Dose aiguë de référence

L'étude de neurotoxicité aiguë par voie orale chez le rat adulte associée à une dose minimale entraînant un effet nocif observé (DMENO) de 250 mg/kg p.c. a été choisie pour estimer le risque de toxicité aiguë par le régime alimentaire. À cette DMENO correspondant à la dose minimale d'essai, on a observé une diminution du nombre total d'activités motrices et ambulatoires chez les deux sexes au moment de l'effet maximal. Ces effets ont été produits par une seule exposition, et ils conviennent donc pour l'évaluation du risque de toxicité aiguë. Les facteurs d'incertitude habituels, soit 10 pour l'extrapolation interspécifique et 10 pour la variabilité intraspécifique, ont été appliqués. Un facteur d'incertitude de 3 a été appliqué à la base de données pour l'utilisation d'une DMENO. Comme il a été mentionné à la section Caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*, le facteur prescrit par la loi a été ramené à 1. Le facteur d'évaluation global (FEG) est donc égal à 300.

La dose aiguë de référence (DARf) est calculée à l'aide de la formule suivante :

$$\text{DARf} = \frac{\text{DSENO}}{\text{FEG}} = \frac{250 \text{ mg/kg p.c.}}{300} = 0{,}8 \text{ mg/kg p.c. de tioxazafène}$$

3.3 Dose journalière admissible

Pour estimer le risque entraîné par l'administration de doses répétées par le régime alimentaire, l'étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations chez le rat a été choisie, avec une DSENO de 5 mg/kg p.c./j. À la DMENO de 20 mg/kg p.c./j, on a observé une augmentation du poids des surrénales et une vacuolisation du cortex surrénal chez les mâles. On a jugé que la DSENO choisie fournissait une protection adéquate à toutes les populations. Les facteurs d'incertitude habituels, soit 10 pour l'extrapolation interspécifique et 10 pour la variabilité intraspécifique, ont été appliqués. Comme il a été mentionné à la section Caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*, le facteur prescrit par la loi a été ramené à 1. Le FEG est donc de 100.

La dose journalière admissible (DJA) est calculée à l'aide de la formule suivante :

$$\text{DJA} = \frac{\text{DSENO}}{\text{FEG}} = \frac{5 \text{ mg/kg p.c./j}}{100} = 0{,}05 \text{ mg/kg p.c./j de tioxazafène}$$

La DJA assure une marge d'environ 300 par rapport à la dose à laquelle on a observé une augmentation équivoque du nombre d'hibernomes chez les rats mâles, et une marge d'environ 1 000 par rapport à la dose à laquelle on a observé des hibernomes chez les rates. Elle assure une marge de 320 par rapport à la dose à laquelle on a observé une augmentation équivoque des polypes bénins du stroma endométrial chez les rates. Elle assure également une marge d'environ 5 600 par rapport à la dose à laquelle on a observé des carcinomes hépatocellulaires chez les souris mâles.

Évaluation du risque de cancer

Il existait suffisamment de données probantes pour appuyer le mode d'action proposé concernant l'induction des carcinomes hépatocellulaires chez les souris mâles. La DJA et les marges d'exposition choisies pour l'exposition professionnelle assurent des marges suffisantes en ce qui touche les carcinomes hépatocellulaires, de même que les tumeurs bénignes équivoques du stroma endométrial et les hibernomes déjà mentionnés.

On a observé des hémangiosarcomes systémiques chez des souris mâles ayant reçu du tioxazafène par le régime alimentaire pendant 18 mois. Aucun mode d'action n'a été proposé pour expliquer la formation de ces tumeurs. L'utilisation d'une méthode d'extrapolation linéaire aux doses faibles a donc été jugée appropriée pour l'évaluation du risque de cancer. L'excès de risque unitaire (ERU) pour les hémangiosarcomes systémiques chez les souris mâles est de $3{,}41 \times 10^{-3}$ $(\text{mg/kg p.c./j})^{-1}$.

3.4 Évaluation des risques liés à l'exposition professionnelle

3.4.1 Critères d'effet toxicologique

Exposition à court et à moyen terme par voie cutanée

Pour l'évaluation des risques liés à l'exposition cutanée à court et à moyen terme, on a retenu l'étude de toxicité par voie cutanée de 28 jours chez le rat. À la DMENO de 100 mg/kg p.c./j, on a observé une hyperplasie cutanée et une vacuolisation du cortex surrénal. Aucune DSENO n'a été établie dans cette étude. Pour les scénarios d'exposition professionnelle, la marge d'exposition (ME) cible est de 300 et englobe des facteurs d'incertitude de 10 pour l'extrapolation interspécifique et de 10 pour la variabilité intraspécifique, et un facteur de 3 pour tenir compte de l'utilisation d'une DMENO. On considère que cette DSENO et cette ME permettent de protéger tous les sous-groupes de la population, notamment les travailleuses exposées ainsi que leurs nourrissons allaités et leurs fœtus.

Exposition à court et à moyen terme par inhalation

Pour l'évaluation des risques liés à l'inhalation à court et à moyen terme, on a retenu une concentration sans effet nocif observé (CSENO) de 15 mg/m^3 (3,9 mg/kg p.c./j) découlant des résultats combinés des études de toxicité par inhalation de 28 jours et de 90 jours chez le rat. À la concentration minimale entraînant un effet nocif observé (CMENO) de 50 mg/m^3 (13 mg/kg p.c./j), on a observé une diminution du poids corporel combinée à une vacuolisation et à une atrophie du cortex surrénal. Pour les scénarios d'exposition professionnelle, la ME ciblée est de 100, avec des facteurs d'incertitude de 10 pour l'extrapolation interspécifique et de 10 pour la variabilité intraspécifique. On considère que le choix de cette étude et de cette ME permettent de protéger tous les sous-groupes de la population, notamment les travailleuses exposées ainsi que leurs nourrissons allaités et leurs fœtus.

Marges d'exposition combinées pour les évaluations de l'exposition professionnelle

On a déterminé que la vacuolisation du cortex surrénal était un critère d'effet commun pour les voies d'exposition cutanée et par inhalation. On a donc jugé approprié d'évaluer les valeurs combinées de l'exposition par voie cutanée et par inhalation pour les préposés au mélange, au chargement et à l'application du Nématicide MON 102133 SC pour traitement des semences, et de les comparer aux critères d'effet et aux ME correspondantes établis pour les expositions par voie cutanée et par inhalation à court et à moyen terme.

L'exposition professionnelle au tioxazafène se produit à court ou à moyen terme chez les travailleurs chargés du traitement des semences, et à court terme chez ceux qui plantent les semences traitées; elle se produit surtout par voie cutanée et par inhalation. L'exposition par voie cutanée et l'exposition par inhalation peuvent être combinées, car il existe des critères d'effet toxicologique préoccupants communs aux deux voies d'exposition.

Absorption cutanée

Une étude in vivo chez le rat, une étude in vitro chez le rat et une étude in vitro chez l'humain ont été présentées pour appuyer l'homologation du tioxazafène. L'étude in vivo chez le rat a été jugée inacceptable pour déterminer une valeur d'absorption cutanée pour le tioxazafène, principalement à cause du taux de récupération toujours élevé de la DA dans les pansements à toutes les doses et dans tous les groupes sacrifiés (de 66 à 97 %). Les études in vitro chez le rat et chez l'humain ont été jugées acceptables, mais les données in vitro seules chez l'animal ou l'humain sont jugées insuffisantes pour déterminer le profil d'absorption cutanée d'un pesticide donné. Comme l'étude d'absorption cutanée in vivo a été jugée inacceptable, les études in vitro ont été utilisées dans le cadre d'une approche fondée sur le poids de la preuve afin de ramener la valeur d'absorption cutanée par défaut de 100 à 50 %. Outre les études d'absorption cutanée, cette approche comportait une évaluation des propriétés physiques et chimiques du principe actif et de la préparation commerciale.

3.4.2 Exposition professionnelle et risques connexes

Les semences de maïs de grande culture et de soja peuvent être traitées avec le Nématicide MON 102133 SC pour traitement des semences dans des installations commerciales et avec des systèmes commerciaux mobiles, et peuvent être plantées à l'aide d'un équipement de plantation usuel.

3.4.2.1 Étude sur les émanations de poussières

Une étude sur les émanations de poussières a été présentée pour appuyer l'évaluation de l'exposition professionnelle au Nématicide MON 102133 SC pour traitement des semences afin d'établir un lien entre l'étude de substitution sur le traitement des semences de blé et l'étude de substitution sur l'exposition lors de la plantation de maïs de grande culture, d'une part, et les semences de maïs de grande culture et de soja traitées avec le Nématicide MON 102133 SC pour traitement des semences, d'autre part.

L'étude montre de façon satisfaisante que le potentiel d'émanation de poussières des semences de maïs de grande culture et de soja traitées au Nématicide MON 102133 SC pour traitement des semences est généralement inférieur à celui des cultures traitées mises à l'essai dans le cadre de l'étude de substitution sur l'exposition. Par conséquent, les études substituts ne devraient pas sous-estimer l'exposition au Nématicide MON 102133 SC pour traitement des semences, si on se fie aux données fournies sur l'émanation de poussières.

3.4.2.2 Évaluation de l'exposition associée au traitement de semences dans une installation commerciale et des risques connexes

Les personnes chargées du traitement des semences dans des installations commerciales et avec des systèmes commerciaux mobiles risquent d'être exposées au tioxazafène. Aucune donnée propre à ce produit chimique n'a été présentée pour l'évaluation de l'exposition humaine lors du traitement des semences dans les installations commerciales. Par conséquent, on a utilisé des données de substitution pour estimer le risque pour les travailleurs dans ces conditions. Des estimations de l'exposition par voie cutanée et par inhalation ont été produites pour les travailleurs qui traitent des semences de maïs de grande culture et de soja avec le Nématicide MON 102133 SC pour traitement des semences à l'aide d'un équipement de traitement commercial en circuit fermé, pour les travailleurs chargés de l'ensachage, de la couture et de l'empilage des sacs de semences traitées, ainsi que pour les préposés au nettoyage. Les estimations de l'exposition sont fondées sur le port d'un vêtement à manches longues, d'un pantalon long et de gants résistant aux produits chimiques pour le traitement; sur le port d'une combinaison résistant aux produits chimiques par-dessus un vêtement à manches longues, d'un pantalon long et de gants résistant aux produits chimiques pour le nettoyage; et sur le port d'un vêtement à manches longues, d'un pantalon long et de gants résistant aux produits chimiques pour l'ensachage, la couture, l'empilage et pour les autres activités n'entraînant pas de contact direct avec les semences traitées.

On a estimé l'exposition par voie cutanée en multipliant la valeur de l'exposition unitaire par la quantité de produit manipulée chaque jour. Aucune valeur d'absorption cutanée n'était nécessaire pour l'évaluation des risques autres que le cancer, car le critère d'effet cutané non cancérogène a été tiré d'une étude de toxicité cutanée. On a utilisé une valeur d'absorption cutanée de 50 % pour l'évaluation du risque de cancer. Quant à l'exposition par inhalation, elle a été estimée en multipliant la valeur de l'exposition unitaire par la quantité de produit manipulée chaque jour, en supposant un taux d'absorption par inhalation de 100 %. L'exposition a été normalisée en mg/kg p.c./j d'après un poids moyen adulte de 80 kg.

Les estimations de l'exposition ont été comparées aux critères d'effet toxicologique (DSENO) pour obtenir la ME pour l'évaluation des risques d'effets autres que le cancer; la ME cible est de 300 pour l'exposition cutanée et de 100 pour l'exposition par inhalation. Ces ME ont ensuite été combinées pour obtenir l'indice du risque global pour l'exposition cutanée et l'exposition par inhalation combinées.

Comme on a établi un excès de risque unitaire (ERU) de cancer, une évaluation du risque de cancer était nécessaire dans le cas de l'exposition professionnelle. On estime le risque de cancer en extrapolant la dose journalière moyenne sur la durée de vie moyenne travaillée afin d'obtenir la dose journalière moyenne pour la durée de la vie (DJMDV). On compare ensuite la DJMDV au quotient de risque (QR) de cancer pour déterminer le risque de cancer. On estime que les personnes chargées du traitement commercial travaillent 61 jours par année dans le cas du maïs de grande culture et 22 jours par année dans celui du soja, et elles peuvent travailler pendant 40 ans dans une installation commerciale. Un risque de cancer inférieur à 1×10^{-5} est généralement considéré comme acceptable pour les populations de travailleurs.

Le tableau 3.4.2.2.1 présente les estimations des risques d'effets autres que le cancer liés au traitement commercial des semences de maïs de grande culture et de soja avec le Nématicide MON 102133 SC pour traitement des semences. L'indice du risque global était supérieur à la cible pour les expositions cutanées et par inhalation combinées. Aucun risque d'effet autre que le cancer préoccupant n'a été relevé concernant l'exposition au tioxazafène lors du traitement des semences de maïs de grande culture et de soja à l'aide d'équipement en circuit fermé dans les installations commerciales lorsque les travailleurs portent l'équipement de protection individuelle défini dans l'étude de substitution.

Tableau 3.4.2.2.1 Exposition au tioxazafène lors du traitement commercial et évaluation du risque d'effets autres que le cancer lié au Nématicide MON 102133 SC pour traitement des semences

Tâche	Nombre de semences traitées par jour (kg)[1]	Dose d'application (g p.a./100 kg de semences)	Exposition unitaire (µg p.a./kg p.a.)[2]		Exposition[3, 4] (mg/kg p.c./j)		Marge d'exposition (ME)[6]		
			Cutanée	Inhalation	Cutanée	Inhalation	Cutanée	Inhalation	IRG[7]
Maïs de grande culture									
Traitement	125 000	175	0,88	0,016	2,41E-03	4,38E-05	41 600	89 100	120
Ensachage	125 000	175	17,67	0,89	4,83E-02	2,43E-03	2 070	1 600	4,8
Nettoyage	–	175	18,46	0,64	4,04E-02	1,40E-03	2 480	2 790	6,4

Nettoyage + traitement[5]	–	–	–	–	4,28E-02	1,44E-03	2 340	2 700	6,0
Soja									
Traitement	63 000	155	0,88	0,016	1,07E-03	1,95E-05	93 100	200 000	270
Ensachage	63 000	155	17,67	0,89	2,16E-02	1,09E-03	4 640	3 590	11
Nettoyage[4]	–	155	18,46	0,64	3,58E-02	1,24E-03	2 800	3 150	7,2
Nettoyage + traitement[5]	–	–	–	–	3,68E-02	1,26E-03	2 710	3 100	7,0

[1] Selon la note de service finale sur les débits commerciaux (Agricultural Handlers Exposure Task Force, 2013).
[2] Moyennes arithmétiques (µg p.a./kg p.a.) de l'étude de substitution sur l'exposition. Les valeurs de l'exposition unitaire pour le nettoyage sont en µg/g p.a./100 kg de semences.
[3] Exposition = (semences traitées par jour × dose d'application × exposition unitaire)/(80 kg p.c. × 1 000 µg/mg).
[4] Exposition lors du nettoyage = (exposition unitaire × dose en g p.a./100 kg de semences)/(80 kg p.c. × 1 000 µg/mg).
[5] Les expositions lors du nettoyage et du traitement ont été combinées, car les préposés au traitement font aussi du nettoyage.
[6] Exposition cutanée : fondée sur la DMENO = 100 mg/kg p.c./j, ME cible = 300; inhalation = 3,9 mg/kg p.c./j, ME cible = 100.
[7] IRG = indice du risque global = 1/(ME cible cutanée/ME cutanée + ME cible inhalation/ME inhalation). Un IRG supérieur à 1 est jugé acceptable.

Le tableau 3.4.2.2.2 présente les estimations du risque de cancer lié au traitement commercial des semences de maïs de grande culture et de soja avec le Nématicide MON 102133 SC pour traitement des semences. Aucun risque de cancer préoccupant n'a été relevé concernant l'exposition au tioxazafène des travailleurs utilisant un équipement en circuit fermé dans une installation commerciale lorsqu'ils portent l'équipement de protection individuelle défini dans l'étude de substitution.

Tableau 3.4.2.2.2 Exposition au tioxazafène lors du traitement commercial et évaluation du risque de cancer lié au Nématicide MON 102133 SC pour traitement des semences

Tâche	Nombre de semences traitées par jour (kg)[1]	Dose d'application (g p.a./100 kg de semences)	Exposition unitaire (µg p.a./kg p.a.)[2]		Exposition[3,4] (mg/kg p.c./j)		DJMDV[6] (mg/kg p.c./j)	Risque de cancer[7]
			Cutanée	Inhalation	Cutanée	Inhalation		
Maïs de grande culture								
Mélange/ chargement	90 000	175	0,88	0,016	8,66E-04	3,15E-05	7,69E-05	3E-07
Ensachage	90 000	175	17,67	0,89	1,74E-02	1,75E-03	1,64E-03	6E-06
Nettoyage	–	175	18,46	0,64	2,02E-02	1,40E-03	1,85E-03	6E-06
Nettoyage + traitement[5]	–	–	–	–	2,11E-02	1,43E-03	1,93E-03	7E-06
Soja								
Mélange/ chargement	31 000	155	0,88	0,016	2,64E-04	9,61E-06	8,47E-06	3E-08
Ensachage	31 000	155	17,67	0,89	5,31E-03	5,35E-04	1,81E-04	6E-07
Nettoyage[4]	–	155	18,46	0,64	1,79E-02	1,24E-03	5,91E-04	2E-06
Nettoyage + traitement[5]	–	–	–	–	1,81E-02	1,25E-03	6,00E-04	2E-06

[1] Selon la note de service finale sur les débits commerciaux (Agricultural Handlers Exposure Task Force, 2013).

[2] Moyennes arithmétiques (µg p.a./kg p.a.) de l'étude de substitution sur l'exposition. Les valeurs de l'exposition unitaire pour les préposés au nettoyage sont en µg/g p.a./100 kg de semences.
[3] Exposition= (semences traitées par jour × dose d'application × exposition unitaire × absorption cutanée)/(80 kg p.c. × 1 000 µg/mg).
[4] Exposition lors du nettoyage = (exposition unitaire × dose en g p.a./100 kg de semences × absorption cutanée)/(80 kg p.c. × 1 000 µg/mg).
[5] Les expositions lors du nettoyage et du traitement ont été combinées, car les préposés au traitement font aussi du nettoyage.
[6] Dose journalière moyenne pour la durée de la vie (DJMDV) (mg/kg p.c./j) = (exposition × jours d'exposition par année × 40 ans d'exposition)/365 jours × 78 ans.
[7] Risque de cancer = DJMDV × ERU; ERU = $3,41 \times 10^{-3}$ (mg/kg p.c./j)$^{-1}$

3.4.2.3 Évaluation de l'exposition lors de la plantation et des risques connexes

Les travailleurs peuvent être exposés au tioxazafène lorsqu'ils plantent des semences traitées. Aucune donnée propre au produit chimique n'a été présentée pour l'évaluation de l'exposition humaine durant la plantation de semences traitées. Par conséquent, des données d'exposition de substitution ont été utilisées pour estimer le risque pour les travailleurs chargés de la plantation de semences traitées.

Des estimations de l'exposition par voie cutanée et par inhalation ont été produites pour les travailleurs qui plantent des semences de maïs de grande culture et de soja traitées au Nématicide MON 102133 SC pour traitement des semences avec des tracteurs à cabine fermée. Les estimations sont fondées sur le port d'une veste de travail par-dessus une couche unique de vêtement et de gants résistant aux produits chimiques pour le chargement et la plantation des semences traitées.

On a estimé l'exposition cutanée en multipliant les valeurs de l'exposition unitaire par la quantité de semences traitées plantées chaque jour. Aucune valeur d'absorption cutanée n'était nécessaire pour l'évaluation du risque d'effets autres que le cancer, car le critère d'effet cutané autre que le cancer a été tiré d'une étude de toxicité cutanée. On a utilisé une valeur d'absorption cutanée de 50 % pour l'évaluation du risque de cancer. On a estimé l'exposition par inhalation en multipliant les valeurs de l'exposition unitaire par la quantité de semences traitées plantées chaque jour en supposant un taux d'absorption par inhalation de 100 %. L'exposition a été normalisée en mg/kg p.c./j d'après un poids moyen adulte de 80 kg.

Pour obtenir la ME en vue de l'évaluation du risque d'effets autres que le cancer, on a comparé les estimations de l'exposition aux critères d'effet toxicologique (DSENO). La ME cible est de 300 pour l'exposition cutanée et de 100 pour l'exposition par inhalation. Ces ME ont ensuite été combinées pour le calcul de l'indice du risque global lié aux expositions cutanée et par inhalation combinées.

Comme on a établi un excès de risque unitaire (ERU) de cancer, une évaluation du risque de cancer était nécessaire dans le cas de l'exposition professionnelle. On estime le risque de cancer en extrapolant la dose journalière moyenne sur la durée de vie moyenne travaillée afin d'obtenir la dose journalière moyenne pour la durée de la vie (DJMDV). On compare ensuite la DJMDV au QR de cancer pour déterminer le risque de cancer.

On estime que les préposés à la plantation de semences traitées travaillent 30 jours par année, et ils peuvent travailler pendant 40 ans. Un risque de cancer inférieur à 1×10^{-5} est généralement jugé acceptable pour les populations de travailleurs.

Le tableau 3.4.2.3.1 présente les estimations du risque d'effets autres que le cancer lié à la plantation de semences de maïs de grande culture et de soja traitées avec le Nématicide MON 102133 SC pour traitement des semences. L'indice du risque global (IRG) calculé est supérieur à la cible pour les expositions cutanées et par inhalation combinées. Aucun risque d'effets autres que le cancer préoccupant n'a été relevé pour l'exposition au tioxazafène lors de la plantation de semences de maïs de grande culture et de soja avec un tracteur à cabine fermée et l'équipement de protection individuelle défini dans l'étude de substitution.

Tableau 3.4.2.3.1 Évaluation de l'exposition au tioxazafène lors de la plantation et des risques connexes liés au Nématicide MON 102133 SC pour traitement des semences

Tâche	Nombre de semences traitées par jour (kg)[1]	Dose d'application (g p.a./100 kg de semences)	Exposition unitaire[2] (µg p.a./kg p.a.)		Exposition[3] (mg/kg p.c./j)		ME[4]		
			Cutanée	Inhalation	Cutanée	Inhalation	Cutanée	Inhalation	IRG[5]
Maïs de grande culture	1 350	175	1 154	82,83	0,0341	0,00245	2 930	1 590	6,1
Soja	9 000	155	1 154	82,83	0,201	0,0144	497	270	1,0

[1] Tiré du tableau sur les semences traitées ou plantées par jour (2009).
[2] Moyennes arithmétiques tirées de l'étude de substitution sur l'exposition.
[3] Exposition = (nombre de semences traitées par jour × dose d'application × exposition unitaire)/(80 kg p.c. × 1 000 µg/mg).
[4] DMENO cutanée = 100 mg/kg p.c./j, ME cible = 300; DSENO par inhalation = 3,9 mg/kg p.c./j, ME cible = 100.
[5] IRG = indice du risque global = 1/(ME cible cutanée/ME cutanée + ME cible par inhalation/ME par inhalation). Un IRG supérieur à 1 est jugé acceptable.

Le tableau 3.4.2.2.2 présente les estimations du risque de cancer lié à la plantation de semences de maïs de grande culture et de soja traitées avec le Nématicide MON 102133 SC pour traitement des semences. Aucun risque de cancer préoccupant n'a été relevé concernant l'exposition au tioxazafène des travailleurs chargés de la plantation des semences traitées lorsqu'ils portent l'équipement de protection individuelle défini dans l'étude de substitution.

Tableau 3.4.2.3.2 Évaluation du risque de cancer lié au tioxazafène lors de la plantation de semences traitées au Nématicide MON 102133 SC pour traitement des semences

Tâche	Nombre de semences traitées par jour (kg)[1]	Dose d'application (g p.a./100 kg de semences)	Exposition unitaire[2] (µg p.a./kg p.a.)		Exposition[3] (mg/kg p.c./j)		DJMDV[4] (mg/kg p.c./j)	Risque de cancer[5]
			Cutanée	Inhalation	Cutanée	Inhalation		
Maïs de grande	1 350	175	1 154	82,83	0,0170	0,00245	8,21E-04	3E-06

culture								
Soja	5 400	155	1 154	82,83	0,0604	0,00867	2,91E-03	1E-05

[1] Tiré du tableau sur les semences traitées ou plantées par jour (2009).
[2] Moyennes arithmétiques tirées de l'étude de substitution sur l'exposition.
[3] Exposition= (quantité de semences traitées par jour × dose d'application × exposition unitaire × absorption cutanée)/(80 kg p.c. × 1 000 µg/mg).
[4] DJMDV (mg/kg p.c./j) = (dose journalière moyenne × 30 jours d'exposition par année × 40 ans d'exposition)/365 jours × 78 ans.
[5] Risque de cancer = DJMDV × ERU; ERU = $3,41 \times 10^{-3}$ $(mg/kg\ p.c./j)^{-1}$.

3.4.3 Exposition en milieu résidentiel et risques connexes

3.4.3.1 Exposition occasionnelle et risques connexes

L'exposition occasionnelle devrait être négligeable, car il ne devrait pas y avoir de tierces personnes à proximité des endroits où les semences sont traitées. De plus, le produit, qui se présente sous forme liquide, est appliqué à l'aide d'un équipement en circuit fermé dans des installations commerciales ou avec des systèmes commerciaux mobiles. L'exposition occasionnelle devrait être négligeable, car le potentiel de dérive devrait être minime lors de la plantation de semences traitées.

3.5 Évaluation de l'exposition par le régime alimentaire

3.5.1 Résidus dans l'eau potable

Les résidus définis pour l'évaluation des résidus dans l'environnement et l'eau potable comprennent le composé d'origine, le tioxazafène et les principaux produits de transformation : le 3-thiényl 102100, l'iminoamide du tioxazafène et la benzamidine. Le principal produit de transformation, l'acide thiophénique, n'est pas inclus dans la définition des résidus parce qu'il devrait être éliminé plus rapidement que le composé d'origine chez le rat, qu'il est non persistant et qu'il devrait se minéraliser dans l'environnement.

Le composé d'origine et les produits de transformation ont été modélisés en tenant compte de leur relation de transformation dans le sol et dans l'eau. Leurs concentrations prévues dans l'environnement (CPE) ont ensuite été additionnées pour calculer la CPE combinée des résidus. Le devenir du tioxazafène a été modélisé à la fois pour l'exposition humaine par l'eau potable et pour l'exposition des organismes aquatiques avec une dose d'application de 250 g p.a./ha. Étant donné que la dose maximale proposée dans la demande d'homologation est de 125 g p.a./ha, les résultats de la modélisation sont prudents et de nature à protéger contre toutes les utilisations figurant sur l'étiquette au Canada. Le tableau 16 de l'annexe I résume les renseignements sur la demande et les principales caractéristiques relatives au devenir dans l'environnement utilisées dans le modèle.

Concentrations prévues dans les sources d'eau potable : modélisation de niveau 1

On a estimé les CPE des résidus combinés (tioxazafène et ses trois produits de transformation : 3-thiényl 102100, iminoamide de MON 102100 [IMI] et benzamidine [BEN]) dans les sources potentielles d'eau potable (eaux de surface et eaux souterraines) grâce au modèle PWC

(Pesticide in Water Calculator) pour simuler le lessivage à travers un profil pédologique stratifié sur une période de 50 ans, où les concentrations étaient calculées d'après les concentrations moyennes dans le premier mètre de la surface de la nappe phréatique, ainsi que le ruissellement d'un champ traité vers un plan d'eau adjacent, où les CPE correspondent à la concentration moyenne dans le plan d'eau. On a estimé les teneurs en pesticide des eaux de surface dans un petit réservoir constituant une source d'eau potable vulnérable.

On a mené une évaluation de niveau 1 de l'eau potable uniquement à partir d'hypothèses prudentes sur le devenir du produit dans l'environnement, sur la dose et la durée d'application et sur les paramètres géographiques pour le traitement des semences. Les CPE pourraient permettre d'étendre l'utilisation à d'autres cultures pour la même dose d'application, uniquement pour le traitement des semences. Le tableau 16 de l'annexe I dresse la liste des données sur l'application et des principales caractéristiques du devenir dans l'environnement utilisées dans les simulations. Neuf dates d'application ont été modélisées entre avril et juin. Les simulations ont porté sur une période de 50 ans, dans tous les scénarios. Les CPE les plus élevées obtenues dans toutes les simulations sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3.5.1.1 Concentrations prévues dans l'environnement (modélisation de niveau 1) des résidus combinés du tioxazafène et de ses trois produits de transformation (3-thiényl 102100, iminoamide de MON 102100 et benzamidine) dans les sources potentielles d'eau potable

Profil d'emploi	CPE eaux souterraines (µg p.a./L)		CPE eaux de surface (µg p.a./L)	
	Quotidienne[1]	Annuelle[2]	Quotidienne[3]	Annuelle[4]
1 × 250 g p.a./ha	0,021	0,021	1,1	0,12

Remarques :
1 90e centile des concentrations moyennes quotidiennes
2 90e centile des concentrations moyennes annuelles
3 90e centile des concentrations maximales quotidiennes
4 90e centile des concentrations moyennes annuelles

3.5.2 Résidus dans les denrées alimentaires d'origine végétale ou animale

Denrées d'origine végétale

Les résidus définis pour l'évaluation des risques et l'application de la loi dans les denrées d'origine végétale sont le tioxazafène et le métabolite benzamidine. Les méthodes de collecte de données et d'application de la loi sont valides pour la quantification des résidus de tioxazafène et de benzamidine dans les matrices végétales.

Les résidus de tioxazafène et de benzamidine sont stables pendant au moins neuf mois dans les matrices représentatives de cinq catégories de cultures (à forte teneur en eau, en huile, en protéines, en amidon et en acide) lorsqu'ils sont entreposés à une température d'environ -20 °C. Par conséquent, les résidus de tioxazafène et de benzamidine sont jugés stables pendant neuf mois dans toutes les matrices végétales congelées et les fractions de cultures transformées.

On a transformé les produits alimentaires bruts à base de graines de soja et de grains de maïs de grande culture, mais pas les graines de coton non délintées, car celles-ci ne contenaient pas de résidus quantifiables de tioxazafène ou de benzamidine. Les facteurs de transformation n'ont pas pu être déterminés pour le maïs de grande culture, car les produits alimentaires bruts à base de grains et les fractions transformées (gruau, tourteau, farine, amidon et huile) ne contenaient pas de résidus quantifiables de tioxazafène ni du métabolite benzamidine. Dans le cas du soja, les résidus de benzamidine ne se concentraient que dans le tourteau (facteur de transformation médian = 1,4×) et le tourteau grillé (facteur de transformation médian = 1,6×), et les facteurs de transformation n'ont pas pu être déterminés pour le tioxazafène, car les produits alimentaires bruts à base de graines et les fractions transformées (tourteau, tourteau grillé et huile) ne contenaient pas de résidus quantifiables.

Les essais sur les cultures au champ effectués partout aux États-Unis, y compris dans des régions représentatives des zones agricoles canadiennes, avec des préparations commerciales contenant du tioxazafène appliquées aux doses approuvées ou à des doses bien supérieures sur le maïs de grande culture, le coton importé et le soja sont suffisants pour appuyer les LMR proposées.

Denrées d'origine animale

Les résidus définis pour l'évaluation des risques et l'application de la loi dans les denrées d'origine animale sont le tioxazafène et le métabolite benzamidine.

La méthode analytique de collecte de données et d'application de la loi est valide pour la quantification des résidus de tioxazafène et de benzamidine dans les matrices d'animaux d'élevage.

Les résidus de tioxazafène et du métabolite benzamidine sont stables pendant au moins sept mois à -18 °C dans le lait, le foie, les reins et les muscles, et pendant au moins six mois dans les graisses et les œufs; les résidus du métabolite thénoylglycine sont stables pendant au moins sept mois à -18 °C dans le lait, le foie et les reins; et les résidus du métabolite benzonitrile sont stables pendant au moins six mois à -18 °C dans les graisses.

Des études d'alimentation adéquates ont été menées chez les bovins laitiers et les poules pondeuses afin d'évaluer les quantités de résidus attendues dans les matrices d'animaux d'élevage pour les utilisations actuelles.

3.5.3 Évaluation des risques alimentaires

Les évaluations de l'exposition aiguë et chronique par le régime alimentaire (risque de cancer et d'effets autres que le cancer) ont été réalisées à l'aide du logiciel Dietary Exposure Evaluation Model - Food Commodity Intake Database™ (DEEM-FCID™), qui utilise les données sur la consommation alimentaire provenant de l'enquête National Health and Nutritional Examination Survey, What We Eat in America (NHANES/WWEIA).

3.5.3.1 Résultats et caractérisation de l'exposition chronique par le régime alimentaire

Les critères suivants ont été appliqués pour l'analyse de base du risque d'effets autres que le cancer lié à l'exposition au tioxazafène : 100 % des cultures traitées, facteurs de transformation par défaut et résidus dans ou sur les denrées d'origine végétale et animale correspondant aux LMR. L'exposition chronique de base par le régime alimentaire (aliments seulement) pour l'ensemble des utilisations approuvées du tioxazafène est inférieure ou égale à 2,1 % de la DJA dans la population générale, y compris les nourrissons et les enfants et tous les sous-groupes représentatifs de la population. L'exposition globale liée à la consommation d'aliments et d'eau potable est jugée acceptable. L'ARLA estime que l'exposition chronique au tioxazafène par le régime alimentaire (aliments et eau potable) équivaut à 0,4 % de la DJA pour la population générale. Les estimations maximales de l'exposition et du risque concernent les enfants de 1 et 2 ans, à 2,2 % (0,001 078 mg/kg p.c./j) de la DJA.

L'évaluation du risque de cancer a été effectuée avec les mêmes paramètres que l'évaluation du risque d'effets autres que le cancer lié à l'exposition chronique. Le risque de cancer à vie lié à l'exposition au tioxazafène dans les aliments et l'eau potable a été estimé à 7×10^{-7} pour la population générale, ce qui n'est pas préoccupant pour la santé.

3.5.3.2 Résultats et caractérisation de l'exposition aiguë par le régime alimentaire

Les hypothèses suivantes ont été utilisées pour l'analyse de base de l'exposition aiguë au tioxazafène : 100 % des cultures traitées, facteurs de transformation par défaut et résidus dans ou sur les denrées d'origine animale et végétale correspondant aux LMR. L'estimation de base de l'exposition aiguë par le régime alimentaire (aliments seulement) pour toutes les denrées homologuées appuyées contenant du tioxazafène est inférieure à 1 % de la DARf pour tous les sous-groupes de la population (95^e centile, analyse déterministe). L'exposition globale par les aliments et l'eau potable est jugée acceptable : inférieure à 1 % de la DARf pour tous les sous-groupes de population.

3.5.4 Exposition globale et risques connexes

Le risque global lié au tioxazafène découle de l'exposition par les aliments et l'eau potable seulement; le produit n'est pas destiné à une utilisation en milieu résidentiel.

3.5.5 Limites maximales de résidus

Tableau 3.5.5.1 Limites maximales de résidus proposées

Denrée	LMR recommandée (ppm)
Soja sec	0,04
Maïs de grande culture; graines de coton non délintées; œufs; gras, viande et sous-produits de viande de bovin, de chèvre, de porc, de cheval, de volaille et de mouton; lait	0,02

Pour en savoir plus sur les LMR à l'échelle internationale et leurs incidences commerciales, consulter l'annexe II.

Les méthodes d'analyse, la nature des résidus dans les matrices animales et végétales, les données des essais au champ ainsi que les estimations des risques aigus et chroniques liés à l'exposition alimentaire sont résumées aux tableaux 1, 6 et 7 de l'annexe I.

4.0 Effets sur l'environnement

4.1 Devenir et comportement dans l'environnement

D'après ses propriétés physico-chimiques, le tioxazafène ne se dissocie pas dans les conditions environnementales normales, est peu soluble dans l'eau, et est peu susceptible de se volatiliser à partir de l'eau ou d'un sol humide dans les conditions de terrain et d'être transporté dans l'atmosphère sur de longues distances.

Les processus abiotiques comme l'hydrolyse, la volatilisation et la phototransformation ne devraient pas contribuer à la dissipation globale du tioxazafène dans le sol. Les études menées en laboratoire indiquent que le tioxazafène est légèrement persistant à persistant dans les sols aérobies et anaérobies (inondés) selon le type de sol. Il se dissipe par biotransformation et par formation de résidus non extraits. Même avec des techniques d'extraction faisant appel à divers solvants ayant toute une gamme de constantes diélectriques, on n'a pas réussi à extraire les résidus. Les résidus non extraits ont donc été jugés peu biodisponibles et n'ont pas été inclus dans les estimations de demi-vie. Lors des études en laboratoire, on a observé une minéralisation minime (jusqu'à 20 % de la radioactivité appliquée sous forme de CO_2), et les principaux produits de transformation (plus de 10 % de la radioactivité appliquée) n'ont été observés que dans des conditions anaérobies. Les produits de transformation mineurs ne se sont pas accumulés en quantité importante pendant la durée des études et ne devraient pas être préoccupants lorsque le tioxazafène est utilisé dans le traitement des semences.

Une étude terrestre au champ a été réalisée par application dans des sillons de semis de même qu'avec des semences traitées dans quatre sites nord-américains. Seules les parcelles du Manitoba se trouvaient dans une écorégion représentative du Canada. Le tioxazafène était plus persistant dans les parcelles du Manitoba, avec des temps de dissipation à 50 % (TD_{50}) de 220 jours et de 73,1 jours pour les semences traitées et les sillons de semis, respectivement. Les demi-vies représentatives correspondantes étaient de 552 et 219 jours, et les temps de dissipation à 90 % (TD_{90}), de 1 500 et 729 jours. Les demi-vies représentatives étaient significativement plus élevées que les TD_{50}, ce qui montre que le tioxazafène ne se dissipe pas suivant une décomposition exponentielle (cinétique simple de premier ordre, ou CSPO), mais que la dissipation ralentit à un moment donné. Les résultats au site manitobain ont montré que le tioxazafène peut persister dans le sol, car plus de 30 % du tioxazafène appliqué a été trouvé au début de la saison de végétation suivante. Le tioxazafène s'est dissipé avec des TD_{50} beaucoup plus courts dans les sites américains (Illinois, Nebraska et Géorgie), qui ne sont pas des écorégions représentatives du Canada; les TD_{50} étaient de 44,7, 26,9 et 94,3 jours pour les semences traitées et de 36,7, 101 et 40,1 jours pour les sillons de semis en Illinois, au Nebraska et en Géorgie, respectivement. Les demi-vies représentatives correspondantes étaient de 94,6 et de 94,3 jours pour les semences traitées, et de 220, 101 et 100 jours pour les sillons de semis; les

TD_{90} étaient de 149, 44,7, 314 et 313 jours pour les semences traitées, et de 530, 336 et 332 jours pour les sillons de semis.

Le tioxazafène est jugé légèrement mobile ou immobile dans le sol, car il s'y adsorbe fortement. On peut employer la méthode de Gustafson (1989) pour estimer le potentiel de lessivage des pesticides. Selon l'indice d'ubiquité dans les eaux souterraines calculé à partir des demi-vies et des coefficients d'adsorption dans différents sols, le tioxazafène est un produit non lessivable. Il est peu probable qu'il atteigne les eaux souterraines à travers le sol. Cette hypothèse est appuyée par les propriétés physico-chimiques intrinsèques du tioxazafène, les résultats des études en laboratoire de même que les résultats de la modélisation dans l'eau, qui montrent que les concentrations devraient être faibles dans les eaux souterraines. Lors d'études de dissipation en milieu terrestre menées au champ, le tioxazafène est resté dans la couche supérieure de 30 cm de sol et n'a pas été détecté dans le profil pédologique.

La section 1.2, Propriétés physiques et chimiques du principe actif et de la préparation commerciale, présente les propriétés physiques et chimiques qui influencent le devenir du tioxazafène dans l'environnement. Le tableau 8 de l'annexe I présente les produits de transformation du tioxazafène, et le tableau 9 présente un sommaire de toutes les études sur le devenir dans l'environnement relatives à la transformation et à la mobilité.

Même si le profil d'emploi du Nématicide MON 102133 SC pour traitement des semences ne prévoit pas d'application directe sur l'eau, le produit peut pénétrer dans les milieux aquatiques par le ruissellement depuis les champs où sont plantées les semences traitées. Le tioxazafène est peu soluble dans l'eau et, dans un milieu aquatique, il se distribue dans l'eau et dans les couches de sédiments. Le tioxazafène est résistant à l'hydrolyse. Il peut se transformer par photolyse en un isomère de structure semblable, le MON 102130 (3-thiényl 102100), mais il ne s'agit pas d'une réaction de dégradation. Le tioxazafène est non persistant dans les systèmes eau-sédiments aérobies et anaérobies en raison de la transformation microbienne et de la formation de résidus non extraits qui ne sont pas facilement biodisponibles. Dans les systèmes aérobies, une importante minéralisation du tioxazafène s'est produite par biotransformation, ce qui a entraîné la formation des principaux produits de transformation (iminoamide du tioxazafène, benzamidine et acide thiophénique) ainsi que de produits de transformation mineurs qui ne se sont pas accumulés en quantité importante pendant la durée des études; même si les études de biotransformation en milieux aquatiques présentent des lacunes, elles ont été jugées acceptables pour estimer le temps de dissipation du tioxazafène et pour appuyer son utilisation pour le traitement des semences en raison de la faible exposition prévue dans l'environnement; en cas de demande visant à étendre l'utilisation du produit à d'autres usages, il pourrait être nécessaire de réévaluer les données pour déterminer la nécessité de nouvelles études.

Les valeurs du log K_{oc} et du facteur de bioconcentration (FBC) montrent que le tioxazafène peut s'accumuler dans les tissus des organismes aquatiques, mais elles sont inférieures au critère de bioaccumulation de 5 000. Selon un modèle de transport atmosphérique (AOPWIN v1.92), le tioxazafène a une demi-vie dans l'atmosphère de 5,4 heures, ce qui est inférieur à la demi-vie de 2 jours qui traduit le potentiel de transport sur de longues distances. Le tioxazafène ne répond pas au critère de la Politique de gestion des substances toxiques quant à la bioaccumulation, et on ne s'attend pas à ce qu'il soit transporté sur de longues distances.

Les études de laboratoire sur le MON 102130 indiquent qu'il est toxique pour les organismes aquatiques. Comme aucune donnée sur l'écotoxicité ou le devenir dans l'environnement n'a été présentée pour caractériser les autres produits de transformation, on a présumé qu'ils avaient la même toxicité que le composé d'origine, et les CPE ont été calculées à l'aide des résidus combinés du principe actif et des principaux produits de transformation. Les données écotoxicologiques figurent aux tableaux 10 et 11 de l'annexe I. Même si l'acide thiophénique est un produit de transformation majeur dans les systèmes eau-sédiments, il n'est pas jugé important du point de vue environnemental en raison de sa minéralisation rapide. Par conséquent, les résidus jugés pertinents pour l'environnement sont le composé d'origine – le tioxazafène – et les principaux produits de transformation : MON 102130, 3-thiényl 102100, iminoamide du tioxazafène et benzamidine; l'acide thiophénique est exclus.

4.2 Caractérisation des risques environnementaux

Afin d'estimer le potentiel d'effets nocifs sur les espèces non ciblées, on intègre à l'évaluation des risques environnementaux les données d'exposition environnementale et les renseignements en matière d'écotoxicologie. Pour ce faire, on compare les concentrations d'exposition aux concentrations qui causent des effets nocifs. Les CPE sont les concentrations de pesticide dans divers milieux, comme les aliments, l'eau, le sol et l'air. Les CPE sont déterminées au moyen de modèles standard qui tiennent compte de la ou des doses d'application, des propriétés chimiques et des propriétés liées au devenir dans l'environnement, dont la dissipation du pesticide entre les applications. Les renseignements écotoxicologiques comprennent les données de toxicité aiguë et de toxicité chronique pour divers organismes ou groupes d'organismes vivant dans les habitats terrestres (tableau 10 de l'annexe I) et les habitats aquatiques (tableau 11 de l'annexe I), notamment les invertébrés, les vertébrés et les plantes. On peut modifier les critères d'effet toxicologique utilisés lors de l'évaluation des risques pour tenir compte des différences possibles dans la sensibilité des espèces ainsi que des divers objectifs de protection (c'est-à-dire la protection à l'échelle de la communauté, de la population ou de l'individu).

En premier lieu, on effectue une évaluation préliminaire des risques afin de déterminer les pesticides ou les profils d'emploi particuliers qui ne présentent aucun risque pour les organismes non ciblés, ainsi que pour identifier les groupes d'organismes pour lesquels il pourrait y avoir des risques. L'évaluation préliminaire des risques fait appel à des méthodes simples, à des scénarios d'exposition prudents (par exemple, une application directe à la dose maximale cumulative) et à des critères d'effet toxicologique traduisant la plus grande sensibilité. On calcule le QR en divisant l'exposition estimée par une valeur toxicologique appropriée (QR : exposition/toxicité). On compare ensuite ce QR au niveau préoccupant (NP = 1). Si le QR issu de l'évaluation préliminaire est inférieur au NP, les risques sont alors jugés négligeables et aucune autre caractérisation des risques n'est nécessaire. S'il est égal ou supérieur au NP, on doit alors effectuer une évaluation plus approfondie des risques afin de mieux les caractériser. À cette étape, on prend en considération des scénarios d'exposition plus réalistes, comme la dérive de pulvérisation vers des habitats non ciblés, et on peut utiliser des critères d'effet toxicologique différents. L'évaluation approfondie peut comprendre une caractérisation plus poussée des risques à l'aide de modèles d'exposition, de données de surveillance, de résultats d'études au champ ou en mésocosmes, et de méthodes probabilistes d'évaluation des risques. L'évaluation

des risques peut être approfondie jusqu'à ce que les risques soient suffisamment caractérisés ou qu'ils ne puissent plus être caractérisés davantage.

4.2.1 Risques pour les organismes terrestres

Une évaluation des risques liés au tioxazafène et à sa préparation commerciale, le Nématicide MON 102133 SC pour traitement des semences, a été réalisée pour les organismes terrestres à l'aide des données disponibles sur la toxicité. Le tableau 10 de l'annexe I présente un sommaire des données sur la toxicité.

On a tenu compte des CPE pour les insectes pollinisateurs, les organismes vivant dans le sol, les plantes vasculaires terrestres, les oiseaux et les mammifères. Le tableau 12 de l'annexe I présente les CPE et les QR pour les insectes pollinisateurs, et le tableau 13, pour les organismes terrestres non ciblés, à l'exception des insectes pollinisateurs, des oiseaux et des mammifères; les tableaux 14 et 15 présentent les expositions journalières estimées et les risques de la consommation de semences de soja et de maïs traitées pour les oiseaux et les mammifères.

Insectes pollinisateurs : Chez des abeilles domestiques adultes, une exposition aiguë par contact résultant d'une pulvérisation directe et une exposition aiguë par voie orale résultant de la consommation d'une solution de sucrose contaminée au tioxazafène n'ont entraîné aucune mortalité ni aucun effet sublétal (y compris les anomalies du comportement) pendant la période d'observation/exposition de 48 heures. Le tioxazafène est un pesticide systémique qui peut se distribuer dans la plante à partir d'une semence traitée. L'évaluation des risques a été menée conformément au document *Guidance for Assessing Pesticide Risks to Bees* [lignes directrices pour l'évaluation des risques que présentent les pesticides pour les abeilles], rédigé conjointement par l'ARLA, la United States Environmental Protection Agency (EPA) et le California Department of Pesticide Regulation. La concentration létale à 50 % (CL_{50}) après exposition aiguë par voie orale chez l'abeille adulte a été utilisée pour l'évaluation des risques. La dose maximale consommée (nectarivores) a été utilisée comme substitut pour les autres castes d'abeilles adultes. À l'étape de l'évaluation préliminaire, le NP a été dépassé. L'évaluation des risques a ensuite été approfondie à l'aide d'une étude sur les résidus indiquant que le tioxazafène n'avait été détecté ni dans le pollen ni dans le nectar de plantes issues de semences traitées. Si on suppose une exposition maximale à la limite de détection supérieure d'après les données de l'étude et une dose consommée conforme à celle décrite ci-dessus pour une abeille domestique adulte, le NP n'est pas dépassé, et on peut conclure que l'utilisation du tioxazafène conformément au mode d'emploi sur l'étiquette ne devrait pas poser de risque aigu pour les insectes pollinisateurs.

Aucune donnée n'a été présentée concernant la toxicité chronique et la toxicité pour les larves d'insectes pollinisateurs du tioxazafène; cependant, étant donné qu'on n'a constaté aucun effet sur les adultes aux concentrations maximales d'essai, aussi bien après exposition aiguë par contact qu'après exposition par voie orale, et qu'aucun résidu n'a été détecté dans le pollen et le nectar à une limite de détection très basse (2 000 et 475 000 fois plus faible que les concentrations maximales d'essai qui n'ont entraîné aucun effet dans les études sur l'exposition par voie orale et par contact, respectivement), le risque pour les larves d'insectes pollinisateurs, et le risque de toxicité chronique devraient être négligeables.

Le contact avec les poussières produites pendant la plantation de semences traitées représente une autre voie d'exposition potentiellement importante pour les abeilles. Celles-ci peuvent être exposées aux pesticides contenus dans la poussière pendant le vol (exposition par contact), ou en entrant en contact avec des fleurs où la poussière s'est déposée (exposition par contact ou par le régime alimentaire). Bien qu'il soit impossible de quantifier de façon fiable l'exposition par cette voie, étant donné que le tioxazafène ne présente pratiquement aucune toxicité par contact pour l'abeille domestique adulte et que rien d'autre n'indique que les poussières pourraient être préoccupantes, le risque pour les insectes pollinisateurs découlant de l'émission de poussières pendant la plantation de semences traitées devrait être négligeable.

Végétaux terrestres : Les effets toxiques de la préparation commerciale de tioxazafène (Nématicide MON 102133 SC pour traitement des semences) sur quatre plantes monocotylédones et six plantes dicotylédones ont été évalués pendant 21 jours d'exposition à la dose d'application maximale de 0,31 kg p.a./ha (levée des plantules). On a observé une réduction significative de la levée et de la survie des plantules chez une seule espèce (oignon, monocotylédone), et une diminution de la hauteur des pousses chez deux espèces (blé, monocotylédone, et chou, dicotylédone). Ces effets n'ont pas été observés lors de l'étude de niveau 2, menée à des doses atteignant 0,36 kg/ha. Le risque environnemental du tioxazafène pour les végétaux terrestres a été évalué d'après la dose d'application maximale annuelle figurant sur l'étiquette de la préparation commerciale, soit 125 g p.a./ha. Cette dose d'application est estimée à partir de la plantation de semences de soja traitées avec la dose maximale proposée sur l'étiquette de 0,25 mg p.a./semence, à une densité de 500 000 semences par hectare. Si l'on se base sur la levée des plantules, le NP n'est pas dépassé. On peut en conclure que l'utilisation du tioxazafène conformément au mode d'emploi sur l'étiquette ne devrait pas poser de risque pour les végétaux terrestres.

Organismes vivant dans le sol : L'exposition chronique de lombrics au tioxazafène n'a pas entraîné de mortalité jusqu'à la concentration maximale d'essai, 1 000 mg p.a./kg sol; cependant, on a noté des effets sublétaux à toutes les concentrations d'essai : la concentration sans effet observé (CSEO) sur la réduction du poids corporel était de 308,6 mg p.a./kg sol, et la CSEO sur la reproduction n'a pas pu être déterminée en raison d'une diminution de 16 % du nombre de juvéniles à la concentration minimale d'essai de 95,3 mg p.a./kg sol. Pendant l'évaluation préliminaire, on a évalué le risque environnemental du tioxazafène pour les organismes vivant dans le sol à la dose d'application maximale annuelle indiquée sur l'étiquette de la préparation commerciale, soit 125 g p.a./ha, incorporée dans les 15 premiers centimètres de sol en présumant que le sol avait une densité de 1,5 g/cm^3. D'après la toxicité chronique pour le lombric (survie et poids corporel), l'évaluation des risques montre que le NP n'est pas dépassé. Même si le NP n'est pas dépassé relativement aux effets sur la reproduction, des incertitudes persistent étant donné que les effets ont été observés à la concentration minimale d'essai; néanmoins, comme la CPE est environ 1 700 fois plus faible que la concentration minimale d'essai, on peut en conclure que l'utilisation du tioxazafène conformément au mode d'emploi sur l'étiquette ne devrait pas poser de risque pour les organismes vivant dans le sol.

Oiseaux : Chez le colin de Virginie, une exposition aiguë au tioxazafène par voie orale a causé une mortalité de 50 % pour la dose maximale d'essai, et des signes de toxicité ont été observés

dans tous les groupes expérimentaux (dose sans effet observé, ou DSEO, inférieure à 580 mg p.a./kg p.c.) : aspect ébouriffé, léthargie, perte de coordination, faiblesse des membres inférieurs, réaction réduite aux stimuli externes, dépression et réduction du poids corporel moyen et de la consommation d'aliments. Chez le serin des Canaries, la dose létale à 50 % (DL_{50}) après exposition aiguë par voie orale était de 315 mg p.a./kg p.c. Aucun effet lié au traitement sur la consommation d'aliments ou le poids corporel n'a été observé. Lorsque le tioxazafène a été administré par le régime alimentaire, les DL_{50} étaient de 835 et de 907 mg p.a./kg p.c./j chez le colin de Virginie et le canard colvert, respectivement.

Après exposition chronique au tioxazafène, on a observé des effets sur la reproduction aussi bien chez le colin de Virginie que chez le canard colvert à des DSEO de 37,85 et de 84,86 mg p.a./kg p.c./j, respectivement. Les DSEO étaient fondées sur la réduction du nombre d'œufs pondus, de la viabilité des embryons et du pourcentage d'éclosions par rapport au nombre d'œufs, de l'épaisseur des coquilles et du poids des survivants à 14 jours.

L'exposition à un pesticide des oiseaux et des mammifères qui consomment des semences traitées est fonction de la quantité de pesticide présente sur les semences, du poids corporel et du taux d'ingestion alimentaire de l'animal, ainsi que du nombre de semences disponibles pour la consommation. Lors de l'évaluation préliminaire, on présume que le régime alimentaire consiste entièrement en semences traitées, et que toutes les semences traitées qui sont plantées sont disponibles pour la consommation à volonté, pendant une période prolongée. On ne tient pas compte de certaines variables, comme les préférences alimentaires, l'accès aux semences traitées ou un éventuel comportement d'évitement à l'égard des semences traitées. Les risques pour les oiseaux qui consomment des semences traitées ont été évalués à la dose indiquée sur l'étiquette de 0,25 mg p.a./semence pour le soja et de 0,5 mg p.a./semence pour le maïs; la caractérisation des risques est présentée au tableau 14 de l'annexe I pour le soja et au tableau 15 de l'annexe I pour le maïs. Chez les oiseaux, toutes les utilisations du tioxazafène se soldent par des risques de toxicité aiguë, par le régime alimentaire et pour la reproduction qui dépassent le NP.
L'évaluation des risques pour les oiseaux et les mammifères a été approfondie afin de tenir compte du fait que toutes les semences plantées ne seront pas exposées et accessibles aux oiseaux ou mammifères. Le pourcentage de semences demeurant à la surface du sol dans les tournières des champs dépend de la méthode de plantation.
Cette information a été utilisée pour estimer le nombre de semences requises pour atteindre le critère d'effet toxicologique choisi et la surface nécessaire pour trouver ce nombre de semences exposées; cette précision ne modifie pas le QR déjà établi.

Les risques de toxicité aiguë et de toxicité pour la reproduction préoccupants chez les oiseaux à la dose indiquée sur l'étiquette peuvent découler de la consommation d'à peine 1 à 3 graines chez les oiseaux de petite taille, 3 à 15 graines chez les oiseaux de taille intermédiaire et 63 à 151 graines chez les oiseaux de grande taille. Même lorsqu'on utilise un ensemencement de précision, un oiseau de petite taille peut trouver suffisamment de semences traitées sur une surface d'à peine 5,4 à 19 m^2 pour le soja et 24 à 54 m^2 pour le maïs pour dépasser les NP de toxicité aiguë et de toxicité pour la reproduction. Ces surfaces ne tiennent compte que de la densité des semences exposées, et peuvent être beaucoup plus petites si on prend en compte les semences trouvées en creusant la terre. Les oiseaux de taille intermédiaire et les oiseaux de grande taille doivent couvrir une surface beaucoup plus étendue, de 119 à 272 m^2 pour les

oiseaux de taille intermédiaire et de 1 193 à 2 720 m^2 pour les oiseaux de grande taille; les populations d'oiseaux de taille intermédiaire et de grande taille ne devraient donc pas courir de risque découlant de l'utilisation du tioxazafène. Selon les données des études au champ (à l'aide d'appâts) menées par Prosser et Hart (2005) et par Smith (2006), les oiseaux consomment peu de soja et consomment en moyenne de 3 à 92 semences de maïs par visite, le maximum étant de 266. Dans cette étude, la plupart des espèces consommant du maïs étaient des oiseaux de taille intermédiaire ou de grande taille; quelques oiseaux de petite taille de diverses espèces ont été vus à l'occasion aux points d'appât (environ 11 % du nombre total d'oiseaux), où ils consommaient 1 à 11 grains en une seule visite (moyenne : 3 ou 4 grains). Les données sur la consommation des semences résultant des études au champ représentent le scénario le plus défavorable à la suite d'une prise alimentaire unique à cause de la grande disponibilité des semences aux points d'appât. Des semences d'une densité plus habituelle, comme celles qui sont laissées sur la surface du sol après la plantation, devraient attirer moins d'oiseaux. Le taux d'alimentation serait également plus faible sur des champs semés qu'aux points d'appât, parce que les oiseaux mettraient plus de temps à trouver les semences et à se déplacer de l'une à l'autre. Cependant, même si l'ensemencement de précision est pratique courante pour le maïs, la surface que doit explorer un oiseau de petite taille pour trouver suffisamment de semences pour atteindre les critères d'effet est petite (de 20 à 30 m^2), et une seule semence suffit pour les atteindre; aussi, les données sur la consommation des semences observée aux points d'appât peuvent-elles donc servir de point de comparaison réaliste et adéquat avec le nombre de semences nécessaires pour atteindre les critères d'effet chez les oiseaux. Si l'on combine ces résultats aux données des tableaux 7 et 8 de l'annexe I, on peut conclure que l'utilisation de semences de maïs traitées au tioxazafène devrait poser un risque préoccupant de toxicité aiguë et de toxicité pour la reproduction chez les oiseaux de petite taille.

Pour atténuer ce risque, le mode d'emploi figurant sur l'étiquette doit préciser que toutes les semences traitées doivent être enterrées dans le sol et qu'aucune semence ne doit rester exposée. De plus, l'étiquette doit comporter une mise en garde expliquant que les semences traitées sont toxiques pour les oiseaux. Compte tenu de ces mesures d'atténuation, les populations d'oiseaux ne devraient pas être à risque, et le risque environnemental est jugé acceptable.

Mammifères : La toxicité aiguë par voie orale et la toxicité pour la reproduction du tioxazafène chez le rat sont décrites en détail à la section 3.1 (Résumé toxicologique) du présent document. Le tioxazafène est pratiquement non toxique pour les mammifères après une exposition aiguë, la DL_{50} étant supérieure à la concentration maximale d'essai. Compte tenu de la dose indiquée sur l'étiquette et de cette DL_{50}, le NP n'est pas dépassé. Le risque de toxicité aiguë pour les mammifères est donc négligeable.

Aucun effet sur la reproduction n'a été observé lors de l'étude de toxicité chronique chez les mammifères; par conséquent, la concentration maximale d'essai a été considérée comme la DSENO. D'après la dose indiquée sur l'étiquette et cette DSENO, le NP est dépassé pour toutes les utilisations du tioxazafène. Comme aucun effet sur la reproduction n'a été observé dans les études en laboratoire, il demeure une incertitude quant au risque découlant de l'exposition chronique au tioxazafène calculé pour les mammifères. Pour atténuer tout risque potentiel résultant de cette incertitude, une mise en garde doit figurer sur l'étiquette pour expliquer que les

semences traitées sont toxiques pour les mammifères. Il faut également indiquer dans le mode d'emploi que toutes les semences traitées doivent être enterrées dans le sol.

Compte tenu de ce qui précède, le risque pour les mammifères devrait être acceptable.

4.2.2 Risques pour les organismes aquatiques

Les organismes aquatiques peuvent être exposés au tioxazafène par le ruissellement. On a mené une évaluation des risques du tioxazafène et de sa préparation commerciale, le Nématicide MON 102133 SC pour traitement des semences, pour les organismes aquatiques en fonction des données de toxicité disponibles (tableau 11 de l'annexe I) : parmi les organismes soumis à des essais figuraient des larves de moucherons, des crustacés, poissons (eau froide et eau chaude), algues, diatomées et macrophytes d'eau douce, et des amphipodes, crevettes, huîtres, diatomées et poissons de mer. Ces études ont été menées avec le composé d'origine, le tioxazafène, et d'autres études ont été menées avec l'isomère MON 102130 sur un crustacé d'eau douce (*Daphnia magna*), une diatomée (*Navicula pelliculosa*) et un poisson (truite arc-en-ciel) et avec la préparation MON 102133 sur un poisson d'eau douce (truite arc-en-ciel). Toutes les études de laboratoire sur le tioxazafène, son isomère MON 102130 et le Nématicide MON 102133 SC pour traitement des semences ont révélé que ces produits présentent une toxicité aiguë pour les organismes aquatiques. Après une exposition chronique au tioxazafène pendant 28 jours, les mysidacés ne montraient aucun signe de toxicité jusqu'à la concentration maximale d'essai, 0,044 mg p.a./L; cependant, des signes de toxicité pour la reproduction ont été observés chez les spécimens de *D. magna* exposés au tioxazafène pendant 21 jours. Il s'agissait d'une réduction significative de la survie des adultes et du nombre de petits, avec une CSEO de 0,0059 mg p.a./L. Les effets d'une exposition chronique au tioxazafène sur les poissons ont été évalués grâce à un essai de toxicité aux premiers stades de vie sur 33 jours. Les signes de toxicité touchaient la survie, le poids et la longueur totale des larves, avec une DSEO de 0,0094 mg p.a./L.

Les CPE pour les milieux aquatiques ont été estimées grâce à une modélisation des résidus combinés du tioxazafène et de ses trois produits de transformation (3-thiényl 102100, iminoamide de MON 102100 [IMI] et benzamidine [BEN]) avant la détermination des doses figurant sur l'étiquette au Canada. Une dose maximale de 250 g p.a./ha a été utilisée pour la modélisation dans l'eau afin de couvrir toutes les utilisations possibles. On a par la suite établi que la dose maximale figurant sur l'étiquette au Canada serait plus faible (125 g p.a./ha); la dose ayant servi à la modélisation dans l'eau étant supérieure à la dose maximale figurant sur l'étiquette au Canada, les évaluations des risques fondées sur les CPE résultantes dans l'eau englobent toutes les utilisations acceptées au Canada. Le composé d'origine et les produits de transformation ont été modélisés en fonction de leur rapport de transformation dans le sol et dans l'eau. Les CPE résultantes du composé d'origine et des produits de transformation ont ensuite été additionnées pour obtenir les CPE des résidus combinés. Le tableau 16 de l'annexe I présente les intrants utilisés pour modéliser les concentrations dans les eaux de surface et dans les eaux interstitielles des sédiments.

Pour l'évaluation de niveau 1 de l'écoscénario aquatique, on a simulé les CPE des résidus combinés résultant du ruissellement dans un plan d'eau récepteur à l'aide du modèle PWC. Ce modèle PWC simule le ruissellement des pesticides à partir d'un champ traité vers un plan d'eau

voisin et le devenir du pesticide dans ce plan d'eau. Aux fins de l'évaluation de niveau 1, le plan d'eau consistait en une zone humide de 1 ha d'une profondeur moyenne de 0,8 m et d'un bassin versant de 10 ha. On a également utilisé un plan d'eau saisonnier pour évaluer le risque pour les amphibiens. Ce plan d'eau est une version réduite du plan d'eau permanent mentionné plus haut, mais d'une profondeur de 0,15 m. Outre les CPE dans l'eau surjacente, on a simulé les concentrations dans les eaux interstitielles afin d'évaluer les risques pour les organismes benthiques.

Pour représenter différentes régions du Canada, on a modélisé cinq scénarios régionaux normalisés : la framboise en Colombie-Britannique, la pomme de terre au Manitoba et à l'Île-du-Prince-Édouard, et le maïs en Ontario et au Québec. Pour chaque scénario, un certain nombre de dates d'application initiales ont été modélisées, d'avril à juin. Les CPE correspondent uniquement à la proportion de pesticide qui atteint le plan d'eau par ruissellement et ne comprend pas les dépôts entraînés par la dérive de pulvérisation. La modélisation a porté sur 50 ans pour tous les scénarios. Pour chaque année de simulation, le modèle PWC a calculé la concentration maximale (ou concentration journalière maximale) et les concentrations moyennes dans le temps. Aux fins de l'évaluation des risques, c'est la concentration maximale qui a été utilisée. Le tableau 17 de l'annexe I présente les CPE aquatiques modélisées les plus élevées, et l'évaluation des risques pour les organismes aquatiques et benthiques non ciblés.

L'évaluation des risques a révélé que les QR relatifs à la toxicité aiguë, la toxicité chronique et la toxicité pour la reproduction ne dépassent pas le NP chez les espèces d'eau douce représentatives d'invertébrés, d'algues, de diatomées, de poissons et d'organismes benthiques et chez les invertébrés et les poissons marins. Étant donné que le NP n'est dépassé pour aucune espèce à une dose de 250 g p.a./ha, laquelle est supérieure à la dose maximale de 125 g p.a./ha (définie ultérieurement) indiquée sur l'étiquette, l'évaluation des risques à la dose indiquée sur l'étiquette n'est pas nécessaire.

5.0 Valeur

5.1 Examen des avantages

Les infestations de nématodes entraînent un dysfonctionnement racinaire qui mène à une diminution du rendement des cultures. Les dommages relatifs causés par les nématodes dépendent largement de la densité de leur population dans le sol. Actuellement, les nématicides classiques, fumigants et non fumigants, ne sont habituellement pas recommandés pour lutter contre les nématodes du soja ou du maïs de grande culture, car leur coût est trop élevé. L'application d'un nématicide pour le traitement des semences rendrait la lutte chimique contre les nématodes plus économique et plus pratique.

Actuellement, il n'existe que deux produits biologiques de traitement des semences homologués au Canada pour réprimer certains nématodes dans le maïs de grande culture ou le soja. Pour en savoir davantage sur ces produits, voir le tableau 19 de l'annexe I. L'homologation du Nématicide MON 102133 SC pour traitement des semences mettrait à la disposition des producteurs canadiens le seul produit classique de traitement des semences permettant de lutter contre une infestation de nématodes dans le soja et le maïs de grande culture.

Aucune donnée sur la résistance n'est disponible pour le principe actif tioxazafène. Il est très peu probable qu'une résistance survienne chez les nématodes avec le mode d'emploi de l'étiquette de MON 102133, puisque l'utilisation se limite à une seule application avant la plantation.

5.2 Efficacité contre les organismes nuisibles

Des données sur l'efficacité provenant de 26 essais et analyses scientifiques ont été présentées pour appuyer les allégations d'utilisation contre trois nématodes vivant dans le sol pour le soja, soit le nématode à kyste du soja, les nématodes radicicoles et les nématodes cécidogènes. Des données sur l'efficacité provenant de 26 essais et analyses scientifiques ont été présentées pour appuyer les allégations d'utilisation contre sept nématodes vivant dans le sol pour le maïs de grande culture, soit les nématodes cécidogènes, le nématode à kyste, les nématodes dague, les nématodes radicicoles, les nématodes à stylet, les nématodes spiralés et le nématode du rabougrissement. Même si on a observé une grande variation des populations de nématodes lors de certains essais, les données et les analyses démontrent l'efficacité de MON 102133 dans la répression de ces nématodes chez le soja et le maïs de grande culture comparativement au produit à usage commercial de référence lorsque celui-ci a été testé lors des essais d'efficacité. Selon l'information sur la valeur présentée concernant ces utilisations précises, les allégations d'utilisation sont appuyées.

5.3 Effets nocifs ne concernant pas l'innocuité du produit

Aucun effet nocif pour le soja ou le maïs de grande culture n'a été évalué dans les essais menés aux doses de MON 102133 proposées. On n'a signalé ni phytotoxicité ni aucun dommage aux cultures.

5.4 Utilisations appuyées

Les allégations d'utilisation du Nématicide MON 102133 SC pour traitement des semences pour la répression des nématodes susmentionnés dans le soja et le maïs de grande culture sont appuyées selon le mode d'emploi fourni. Les détails relatifs aux utilisations appuyées figurent au tableau 20 de l'annexe I.

6.0 Considérations relatives à la politique sur les produits antiparasitaires

6.1 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques

La Politique de gestion des substances toxiques est une politique du gouvernement fédéral visant à offrir des orientations sur la gestion des substances préoccupantes qui sont rejetées dans l'environnement. Elle prévoit la quasi-élimination des substances de la voie 1, substances qui répondent aux quatre critères précisés dans la politique, c'est-à-dire qu'elles sont persistantes (dans l'air, le sol, l'eau ou les sédiments), bioaccumulables, principalement anthropiques et toxiques, au sens de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*.

Dans le cadre de l'examen, le tioxazafène et ses produits de transformation ont été évalués conformément à la Directive d'homologation DIR99-03[5] de l'ARLA et en fonction des critères de la voie 1. L'ARLA a tiré les conclusions suivantes :

- Le tioxazafène ne répond pas à tous les critères de la voie 1, et n'est donc pas considéré comme une substance de la voie 1. Voir le tableau 18 de l'annexe I pour obtenir des détails sur l'évaluation du tioxazafène en fonction des critères qui définissent les substances de la voie 1.

- Les produits de transformation ne répondent pas à tous les critères de la voie 1.

6.2 Produits de formulation et contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement

Dans le cadre de l'évaluation, les contaminants présents dans le produit technique et les produits de formulation ainsi que les contaminants présents dans les préparations commerciales sont recherchés dans la *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement* tenue à jour dans la *Gazette du Canada*[6]. Cette liste, utilisée conformément à l'Avis d'intention NOI2005-01[7] de l'ARLA, est fondée sur les politiques et la réglementation en vigueur, notamment les documents DIR99-03 et DIR2006-02[8], et tient compte du *Règlement sur les substances appauvrissant la couche d'ozone* (1998) pris en application de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (substances désignées par le Protocole de Montréal). L'ARLA a tiré les conclusions suivantes :

- La préparation commerciale, le Nématicide MON 102133 SC pour traitement des semences, contient l'agent de conservation 1,2-benzisothiazoline-3-one, qui renferme de faibles quantités de dioxines et de furanes. Ces produits sont gérés conformément à la Directive d'homologation DIR99-03 de l'ARLA concernant la mise en œuvre de la Politique de gestion des substances toxiques.

---

5 DIR99-03, *Stratégie de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire concernant la mise en œuvre de la Politique de gestion des substances toxiques.*

6 *Gazette du Canada*, Partie II, volume 139, numéro 24, TR/2005-114 (2005-11-30), pages 2641 à 2643 : *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement*, et arrêté modifiant cette liste dans la *Gazette du Canada*, Partie II, volume 142, numéro 13, TR/2008-67 (2008-06-25), pages 1611 à 1613. Partie 1 – *Formulants qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement*, Partie 2 – *Formulants allergènes reconnus pour provoquer des réactions de type anaphylactique et qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement* et Partie 3 – *Contaminants qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement.*

7 NOI2005-01, *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement* en vertu de la nouvelle *Loi sur les produits antiparasitaires.*

8 DIR2006-02, *Politique sur les produits de formulation et document d'orientation sur sa mise en œuvre.*

- L'utilisation de produits de formulation dans les produits antiparasitaires homologués est évaluée de manière continue dans le cadre des initiatives de l'ARLA en matière de produits de formulation et conformément à la Directive d'homologation DIR2006-02[9].

7.0 Résumé

7.1 Santé et sécurité humaines

La base de données toxicologiques sur le tioxazafène est adéquate pour définir la majorité des effets toxiques qui peuvent résulter de l'exposition. Dans les études de toxicité à court terme et à long terme chez les animaux de laboratoire, les principales cibles étaient les glandes surrénales et le foie. Chez le rat, un effet courant mais non nocif a été observé : l'hyperostose du fémur. Une hyperplasie a été notée au point de contact après une exposition répétée par voie cutanée et par inhalation. Aucun signe de sensibilité accrue des petits n'était présent lors des études de toxicité pour la reproduction ou le développement. Aucun effet n'a été noté sur le rendement ou l'issue de la reproduction. Des signes de perturbation de la réponse immunitaire ont été constatés à la suite d'une exposition au tioxazafène. Rien n'indiquait que le tioxazafène présente une neurotoxicité sélective. Le tioxazafène n'a pas endommagé le matériel génétique. On a observé des signes d'oncogénicité après l'administration à long terme par voie orale chez les rongeurs, comme en témoignait l'incidence accrue des carcinomes hépatocellulaires et des hémangiosarcomes systémiques chez les souris mâles. On a observé des polypes endométriaux bénins (résultat équivoque) et des hibernomes chez des rates. On a également observé des hibernomes (résultat équivoque) chez des rats mâles. L'évaluation des risques confère une protection contre ces effets toxiques, puisque les doses auxquelles les humains sont susceptibles d'être exposés sont bien inférieures à la dose la plus faible ayant provoqué ces effets chez les animaux soumis aux essais.

Les travailleurs chargés du traitement des semences avec le Nématicide MON 102133 SC pour traitement des semences et les travailleurs chargés de la plantation des semences traitées ne devraient pas être exposés à des concentrations de tioxazafène entraînant des risques préoccupants pour la santé lorsque le produit est utilisé conformément au mode d'emploi sur l'étiquette. L'équipement de protection individuelle et les mesures techniques de protection qui figurent sur l'étiquette sont adéquats pour protéger les travailleurs.

La nature des résidus présents dans les tissus des végétaux et des animaux est bien comprise. Les résidus définis pour l'application de la loi sont le tioxazafène et le métabolite benzamidine dans les denrées d'origine végétale et les matrices animales. L'utilisation proposée du tioxazafène sur le maïs de grande culture et le soja et l'importation de coton traité ne constituent un risque préoccupant pour la santé en cas d'exposition chronique ou aiguë par le régime alimentaire (aliments et eau potable) pour aucun segment de la population, y compris les nourrissons, les enfants, les adultes et les personnes âgées. Un nombre suffisant de données sur les résidus trouvés dans les cultures ont été examinées pour que des LMR puissent être recommandées.

---

[9] DIR2006-02, *Politique sur les produits de formulation et document d'orientation sur sa mise en œuvre.*

7.2 Risques pour l'environnement

Le tioxazafène est légèrement persistant ou persistant en milieu terrestre. Les résidus du tioxazafène dans le sol peuvent persister jusqu'à la saison de végétation suivante. Le tioxazafène est relativement immobile dans le sol et a un potentiel limité de lessivage dans les eaux souterraines. Il peut pénétrer dans les milieux aquatiques par ruissellement de surface. Dans les milieux aquatiques, le tioxazafène est non persistant et se distribue dans l'eau et les sédiments. On ne s'attend pas à ce que l'utilisation de tioxazafène pose un risque pour les organismes aquatiques. Le tioxazafène ne devrait pas poser de risque pour la plupart des organismes terrestres non ciblés, à l'exception des oiseaux et des petits mammifères sauvages. L'étiquette doit comporter des mises en garde indiquant que le tioxazafène est toxique pour les oiseaux et les mammifères, et le mode d'emploi doit préciser que toutes les semences exposées doivent être retirées ou enterrées dans le sol. Compte tenu de ces mesures d'atténuation, le risque pour l'environnement résultant de l'utilisation de semences traitées au tioxazafène est jugé acceptable.

Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques
Le tioxazafène et ses principaux produits de transformation dans le sol et dans l'eau ne répondent pas à tous les critères définissant les substances de la voie 1 énoncés dans la Politique de gestion des substances toxiques.

7.3 Valeur

Le tioxazafène, principe actif du Nématicide MON 102133 SC pour traitement des semences, s'est révélé efficace contre certains nématodes vivant dans le sol pour le maïs de grande culture et le soja, y compris de nématodes ayant une incidence économique importante comme le nématode à kyste du soja. Il assure la répression de divers nématodes pendant l'étape des semis de la saison de végétation, ce qui peut améliorer le rendement des cultures. L'homologation du Nématicide MON 102133 SC pour traitement des semences met à la disposition des producteurs canadiens un produit classique de traitement des semences permettant de lutter contre une infestation de nématodes dans le soja et le maïs de grande culture. Le produit peut également être utilisé en association avec certains fongicides et insecticides pour le traitement des semences.

Selon l'information sur la valeur présentée, l'homologation du Nématicide MON 102133 SC pour traitement des semences pour la répression des nématodes susmentionnés dans le soja et le maïs de grande culture est appuyée.

8.0 Projet de décision d'homologation

En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et de ses règlements d'application, l'ARLA de Santé Canada propose l'homologation complète à des fins de vente et d'utilisation du produit technique MON 102100 et du Nématicide MON 102133 SC pour traitement des semences, contenant le principe actif de qualité technique tioxazafène, pour la répression de certains nématodes vivant dans le sol sur le maïs de grande culture et le soja.

D'après l'évaluation des renseignements scientifiques à sa disposition, l'ARLA juge que, dans les conditions d'utilisation approuvées, le produit a une valeur et ne présente aucun risque inacceptable pour la santé humaine ou l'environnement.

Liste des abréviations

µg	microgramme
°C	Celsius
^{14}C	carbone 14
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
atm	atmosphère
CA	consommation alimentaire
CCM	chromatographie sur couche mince
CE_{50}	concentration ayant un effet sur 50 % de la population
CI_{50}	concentration inhibitrice à 50 %
CL_{50}	concentration létale à 50 %
cm	centimètre
CMENO	concentration minimale entraînant un effet nocif observé
CMEO	concentration minimale entraînant un effet observé
CO	carbone organique
CPE	concentration prévue dans l'environnement
CPG	chromatographie en phase gazeuse
CPHIIE	chromatographie en phase gazeuse avec ionisation par impact électronique
CPL	chromatographie en phase liquide
CPLHP	chromatographie en phase liquide haute performance
CPLIEN	chromatographie en phase liquide à ionisation par électronébuliseur
CPO	cinétique de premier ordre
CPODP	cinétique de premier ordre double en parallèle
CSENO	concentration sans effet nocif observé
CSEO	concentration sans effet observé
DA	dose administrée
DAP	délai avant la plantation
DARf	dose aiguë de référence
DE_{25}	dose efficace à 25 %
DEEM-FCID™	Dietary Exposure Evaluation Model - Food Commodity Intake Database™
DJA	dose journalière admissible
DJMDV	dose journalière moyenne pour la durée de la vie
DL_{50}	dose létale à 50 %
DMENO	dose minimale entraînant un effet nocif observé
DSENO	dose sans effet nocif observé
DSEO	dose sans effet observé
EPA	Environmental Protection Agency des États-Unis
ERU	excès de risque unitaire
É-T	écart-type
EVOI	équation de vitesse d'ordre indéterminé
F_1	descendants de la première génération
FBC	facteur de bioconcentration
FEG	facteur d'évaluation global
g	gramme
GGT	gamma glutamyl transférase
ha	hectare
IRG	indice du risque global

j	jour
JPP	jours après la plantation
K_{co}	coefficient de partage carbone organique-eau
kg	kilogramme
K_{oe}	coefficient de partage *n*-octanol:eau
L	litre
LMR	limite maximale de résidus
LQ	limite de quantification
m	mètre
ME	marge d'exposition
mg	milligramme
mL	millilitre
mm Hg	millimètre de mercure
MO	matière organique
mol	mole
MPEET	moyenne la plus élevée des essais sur le terrain
MPFET	moyenne la plus faible des essais sur le terrain
nd	non détecté
NP	niveau préoccupant
P	génération parentale
p.a.	principe actif
p.c.	poids corporel
Pa	Pascal
PAQT	principe actif de qualité technique
ppm	partie par million
PSV	premiers stades de vie
PWC	Pesticide in Water Calculator
QR	quotient de risque
RA	radioactivité appliquée
RRT	résidus radioactifs totaux
SC	concentré en suspension
SM	spectrométrie de masse
TD_{50}	temps de dissipation à 50 % (temps requis pour observer une diminution de 50 % de la concentration)
TD_{90}	temps de dissipation à 90 % (temps requis pour observer une diminution de 90 % de la concentration)
T_{max}	temps requis pour atteindre la concentration maximale observée (C_{max})

Annexe I Tableaux et figures

Tableau 1 Analyse des résidus (sol et eau)

Matrice	Méthode	Analyte	Type de méthode	LQ	Références
Sol	AG-ME-1636	MON 102100	CPG-SM/SM	0,0050 ppm	2483497
		Benzamidine	CPL-SM/SM	0,0013 ppm	2483128
Eau	EPL-BAS-115G761A	MON 102100	CPL-SM/SM	0,1 µg/L	2483184
		Benzamidine	CPL-SM/SM	0,1 µg/L	2483125
		MON 102130	CPL-SM/SM	0,1 µg/L	
Végétaux	115G806A	Tioxazafène Benzamidine[1]	CPLIEN-SM/SM (application de la loi)	0,01 ppm par analyte (c'est-à-dire sous forme de tioxazafène et de benzamidine)	2483129 + 2483126
	ME-1604	Tioxazafène	CPGIIE-SM/SM (collecte de données)	0,0025	2483115 Remarque : Le protocole de la méthode AG-ME-1604-03 (daté du 22 août 2014) figure à l'annexe II.
	ME-1579	Benzamidine[1]	CPLIEN-SM/SM (collecte de données)	0,0025 (équivalents de tioxazafène)	2483115 Remarque : Le protocole de la méthode ME-1579-02 (daté du 22 août 2014) figure à l'annexe III.
Animaux	ME-1764[3]	Tioxazafène	CPGIIE-SM/SM Tioxazafène + benzonitrile CPL-SM/SM Benzamidine + 2-thénoylglycine (collecte de données et application de la loi)	0,01 (équivalent de tioxazafène) 0,025 (équivalent de tioxazafène; graisses) 0,01 (équivalent de tioxazafène; lait); 0,025 (équivalent de tioxazafène; reins); 0,06[4] (équivalent de tioxazafène; foie)	2483127 + 2483130 + 2483123

[1] Nom chimique : benzènecarboximidamide
[2] Nom chimique : *N*-(2-thiénylcarbonyle)glycine
[3] Auparavant appelée AG-ME-1764
[4] La LQ pour la 2-thénoylglycine (sous forme d'équivalents de tioxazafène) dans le foie est passée de 0,01 ppm à 0,06 ppm pendant la validation en cours d'étude à cause de l'interférence entre les matrices (numéro de l'ARLA 2483123).

Tableau 2 Profil de toxicité du Nématicide MON 102133 SC pour traitement des semences, contenant du tioxazafène

(Les effets sont réputés ou présumés se produire chez les deux sexes, à moins d'indication contraire, auquel cas, les effets propres à chacun des sexes sont séparés par un point-virgule.)

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Toxicité aiguë par voie orale Rat (Sprague-Dawley) Numéro de l'ARLA 2483132	DL_{50} femelles ≥ 5 000 mg/kg p.c. Toxicité faible Signes cliniques : hypoactivité, respiration irrégulière, taches jaunes dans la litière, coloration de la face, diminution du volume de matières fécales
Toxicité aiguë par voie cutanée Rat (Sprague-Dawley) Numéro de l'ARLA 2483133	DL_{50} ≥ 5 000 mg/kg p.c. Toxicité faible Signes cliniques : irritation cutanée au point d'application
Toxicité aiguë par inhalation (voie nasale seulement) Rat (Sprague-Dawley) Numéro de l'ARLA 2483134	CL_{50} ≥ 5,06 mg/mL Toxicité faible Signes cliniques : respiration irrégulière, perte de poids corporel (jour 1), alopécie
Irritation cutanée Lapin (néo-zélandais blanc) Numéro de l'ARLA 2483136	Cote moyenne maximale = 1,2 Indice maximal d'irritation = 1,7 (à 24 heures) Légèrement irritant Dans tous les cas : cote 0 au jour 7
Irritation oculaire Lapin (néo-zélandais blanc) Numéro de l'ARLA 2483135	Cote moyenne maximale = 0 Indice maximal d'irritation = 0 Non irritant
Sensibilisation cutanée (test de Buehler) Cobaye (Hartley) Numéro de l'ARLA 2483137	Négatif
Test de mutation inverse sur bactérie Souches TA98, TA100, TA1535 et TA1537 de *Salmonella typhimurium*; souche *Escherichia Coli* WP2uvrA Numéro de l'ARLA 2483500	Négatif Essais menés jusqu'à des concentrations entraînant une précipitation

Test du micronoyau in vivo (gavage) Souris (CD-1) Numéro de l'ARLA 2483512	Positif à 1 500 mg/kg p.c./j (récolte à 24 heures) Détermination des doses : ≥ 1 000 mg/kg p.c. : horripilation ≥ 2 000 mg/kg p.c. : léthargie, mort Essai principal : 1 500 mg/kg p.c.(mâles) : horripilation, léthargie

Tableau 3 Profil de toxicité du produit technique Tioxazafène

(Les effets sont réputés ou présumés se produire chez les deux sexes, à moins d'indication contraire, auquel cas, les effets propres à chacun des sexes sont séparés par un point-virgule. Sauf indication contraire, les effets sur le poids des organes concernent à la fois leur poids absolu et leur poids relatif par rapport au poids corporel. Par souci de concision, les effets observés à des doses supérieures à la DMENO et les effets non nocifs signalés ci-après ne sont pas indiqués dans le tableau pour la plupart des études.)

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Toxicocinétique Rat (Sprague-Dawley) Numéros de l'ARLA 2483488, 2575984	On a administré à des rats Sprague-Dawley du [phényl-UL-^{14}C]-MON 102100 (marqué sur le cycle PH) ou du [thiophène-2-^{14}C]-MON 102100 (marqué sur le cycle TH), (98,2 à 99,9 % p.a.) par voie intraveineuse ou par gavage à des doses de 3 mg/kg p.c. ou 100 mg/kg p.c. La phase de toxicocinétique a été menée avec six groupes de huit rats mâles chacun; dose intraveineuse unique de 3 mg/kg p.c. ou dose orale unique de 3 ou 100 mg/kg p.c. La phase d'élimination et d'identification des métabolites a été menée avec douze groupes de quatre mâles chacun, et trois groupes renfermaient également quatre femelles. Les mâles ont reçu une dose intraveineuse unique de 3 mg/kg p.c., une dose orale unique de 3 ou 100 mg/kg p.c., ou une dose orale quotidienne de tioxazafène non marqué de 3 mg/kg p.c. pendant 14 jours, suivie d'une dose unique radiomarquée de 3 mg/kg p.c. Des mâles ayant subi une cannulation du canal cholédoque ont reçu une dose orale unique de 100 mg/kg p.c. Les femelles ont reçu une dose orale unique de 3 mg/kg p.c. La phase d'autoradiographie quantitative du corps entier a été menée avec quatre groupes comptant chacun quatre rats de chaque sexe; les rats ont reçu une dose orale unique de 3 ou 100 mg/kg p.c. **Absorption :** La concentration plasmatique maximale a été atteinte 2 heures (3 mg/kg p.c.) ou 4 heures (100 mg/kg p.c.) après l'administration. La biodisponibilité du composé marqué au cycle PH était de 57,5 % (dose faible) et de 121 % (dose élevée). La biodisponibilité du composé marqué au cycle TH était de 72,7 % (dose faible) et de 95,1 % (dose élevée). D'après l'excrétion dans l'urine et la bile jusqu'à 48 heures après l'administration, l'absorption d'une dose élevée par voie orale était d'environ 77 à 81 %. **Distribution :** Au total, < 1 % de la DA était toujours présente dans les tissus et les organes des animaux 7 jours après l'administration, les concentrations les plus élevées ayant été mesurées dans les glandes surrénales, les reins, le foie et la thyroïde. Les taux de radioactivité les plus élevés et les plus durables au T_{max} et 48 heures après l'administration ont été observés dans le foie, les reins et le cortex rénal. On a également observé une radioactivité élevée dans les glandes surrénales au T_{max}, qui avait continué d'augmenter 48 heures après

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
	l'administration. La radioactivité dans les glandes surrénales était deux fois plus grande chez les femelles, et la radioactivité dans l'estomac était cinq fois plus grande chez les mâles aux T_{max}. Dans la vessie, la radioactivité au T_{max} était 25 fois plus élevée avec le composé marqué sur le cycle PH à 100 mg/kg p.c. qu'avec le composé marqué sur le cycle TH. **Métabolisme :** Le tioxazafène a été largement métabolisé. On n'a pas détecté de tioxazafène non métabolisé dans les échantillons d'excreta. Au total, on a identifié 73 métabolites (la plupart à < 1 % de la DA). Dans l'urine, la benzamidine représentait 4 à 13 % de la DA (composé marqué sur le cycle PH), le glucuronide de 5-hydroxytioxazafène, 1 à 5 % de la DA (les deux composés radiomarqués), l'acide hippurique, 1 à 3 % de la DA (composé marqué sur le cycle PH) et la thénoylglycine, 0,7 à 6 % de la DA (composé marqué sur le cycle TH). Les métabolites non caractérisés M26 et M29 ont également été détectés à des concentrations élevés dans l'urine avec les deux composés radiomarqués, et ils représentaient respectivement 0,2 à 4 % et 0,4 à 3 % de la DA. Dans les matières fécales, la benzamidine représentait 9 à 26 % de la DA (radiomarqueur PH) et le métabolite inconnu M39, 5 à 9 % (composé marqué sur le cycle PH) et 8 à 17 % (composé marqué sur le cycle TH) de la DA.
	Les métabolites suivants ont été récupérés dans la bile des animaux ayant reçu le composé marqué sur le cycle PH (pourcentage de la dose) : le sulfate de glucoside de dihydroxytioxazafène (2 %), le diglucuronide de dihydroxytioxazafène (3 %), l'acide (Z)-4-(3-phényl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-4-sulfinobut-3-énoïque conjugué au glutathion (3 %) et le glucuronide de 5-hydroxytioxazafène (27 %). Les métabolites suivants ont été récupérés dans la bile des animaux ayant reçu le composé radiomarqué sur le cycle TH : l'acide (Z)-4-(3-phényl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-4-sulfinobut-3-énoïque conjugué au glutathion (2 %), le glucuronide de 5-hydroxyiminoamide (2 %) et le glucuronide de 5-hydroxytioxazafène (23 %). **Excrétion :** La demi-vie d'élimination dans le plasma était de 44 à 47 heures pour la dose faible et de 38 à 42 heures pour la dose élevée. Globalement, 45 à 69 % de la DA ont été éliminés dans les matières fécales, et 24 à 38 %, dans l'urine. On a déterminé lors d'une phase pilote que l'élimination était très faible (≤ 0,6 %) dans l'air expiré. La plus grande partie du radiomarqueur a été récupérée dans l'urine 0 à 12 heures après l'administration, et l'élimination était faible après 24 heures. Dans le cas des matières fécales, le radiomarqueur a été récupéré en majeure partie 12 à 24 heures après l'administration, mais des quantités importantes étaient toujours éliminées 24 à 48 heures après. La récupération totale chez les animaux ayant subi une cannulation du canal cholédoque et reçu le composé marqué sur le cycle PH était de 85 % (21 % dans l'urine, 3 % dans les matières fécales et 60 % dans la bile) et de 89 % chez ceux ayant reçu le composé marqué sur le cycle TH (45 % dans l'urine, 11 % dans les matières fécales et 32 % dans la bile). Dans l'ensemble, le métabolisme ne variait pas de façon significative selon la position du radiomarqueur, le sexe, la voie d'administration, la durée ou la dose. **Principales voies métaboliques proposées** 1. Clivage réducteur de la liaison N-O du cycle oxadiazole menant à la production d'iminoamide de MON 102100, métabolite transitoire non observé sous forme libre dans l'une ou l'autre des matrices. Le métabolite iminoamide est hydrolysé (presque certainement par une enzyme) en benzamidine, principal métabolite urinaire et fécal, lequel est hydrolysé à son tour en acide benzoïque

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
	(éliminé dans l'urine sous forme d'acide hippurique, un conjugué glycine). L'hydrolyse de l'iminoamide donne également de l'acide 2-thiophènecarboxylique (éliminé dans l'urine sous forme de 2-thénoylglycine, un conjugué glycine). 2. Hydroxylation du cycle thiophène (principalement à la position 5 du cycle, voisine de l'atome de soufre) et conjugaison en glucuronide (principalement) ou en sulfate.
Toxicité aiguë par voie orale Rat (Sprague-Dawley) Numéro de l'ARLA 2483491	DL_{50} > 5 000 mg/kg p.c. Toxicité faible Aucun signe clinique de toxicité observé.
Toxicité aiguë par voie cutanée Rat (Sprague-Dawley) Numéro de l'ARLA 2483490	DL_{50} > 5 000 mg/kg p.c. Toxicité faible Signes cliniques : écoulement oculaire et/ou nasal (mâles/femelles); irritation cutanée au point d'administration (mâles); coloration anogénitale, perte de p.c. (semaine 1) (femelles).
Toxicité aiguë par inhalation Rat (Sprague-Dawley) Numéro de l'ARLA 2493774	CL_{50} > 5.21 mg/mL Toxicité faible Signes cliniques : respiration irrégulière, perte de p.c. (jour 1) (mâles/femelles).
Irritation oculaire Lapin (néo-zélandais blanc) Numéro de l'ARLA 2483582	Cote moyenne maximale = 2 Indice maximal d'irritation = 47 (1 heure) Minimalement irritant Dans tous les cas : cote 0 au jour 7
Irritation cutanée Lapin (néo-zélandais blanc) Numéro de l'ARLA 2483583	Cote moyenne maximale = 0 Indice maximal d'irritation = 0 Non irritant
Sensibilisation cutanée (test de Buehler) Cobaye (Hartley) Numéro de l'ARLA 2483508	Négatif
28 jours, voie orale (régime alimentaire) Souris (CD-1) Numéro de l'ARLA 2483477	DSENO = 58/70 mg/kg p.c./j (mâles/femelles) DMENO = 184/219 mg/kg p.c./j (mâles/femelles) Effets à la DMENO : ↓ CA et efficacité alimentaire (jours 0 à 3), ↑ bilirubine, ↑ poids du foie, hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire (mâles et femelles); ↓ prise de p.c. (jours 0 à 3) (mâles); ↓ défécation, perte de p.c. (jours 0 à 3), mort (1 femelle sacrifiée in extremis le jour 5. Signes cliniques : perte de p.c., tremblements intermittents, pâleur du corps et des extrémités, atonie cutanée, amaigrissement, fermeture partielle des paupières, ↓ défécation, nécrose d'hépatocytes isolés), ↑ cholestérol, ↑ GGT (femelles)
90 jours, voie orale (régime alimentaire) Souris (CD-1)	DSENO = 259 mg/kg p.c./j (mâles) DMENO = non établie (mâles) Aucun effet nocif n'a été observé chez les mâles.

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Numéro de l'ARLA 2483480	DSENO = 174 mg/kg p.c./j (femelles) DMENO = 319 mg/kg p.c./j (femelles) Effets à la DMENO (femelles) : mort (1 femelle sacrifiée in extremis le jour 3; signes cliniques : fermeture partielle des paupières, atonie cutanée, corps froid au toucher, hypoactivité, nécrose d'hépatocytes, hypertrophie hépatocellulaire, nécrose lymphoïde du cortex thymique), ↓ p.c./prise de p.c., ↓ CA, ↓ efficacité alimentaire (semaine 1), ↑ bilirubine, ↑ cholestérol, ↑ poids du foie, hypertrophie hépatocellulaire.
28 jours, voie orale (régime alimentaire) Rat (Sprague-Dawley) Numéro de l'ARLA 2483478	DSENO = 15/18 mg/kg p.c./j (mâles/femelles) DMENO = 76/89 mg/kg p.c./j (mâles/femelles) Effets à la DMENO : ↓ p.c./prise de p.c., hyperostose métaphysaire du fémur (mâles/femelles); ↓ CA, ↑ tissu adipeux dans la moelle épinière du sternum (mâles)
90 jours, voie orale (régime alimentaire) Rat (Sprague-Dawley) Numéro de l'ARLA 2483481	DSENO = 47 mg/kg p.c./j (mâles) DMENO = 91 mg/kg p.c./j (mâles) Effets à la DMENO (mâles) : ↓ p.c./prise de p.c., ↓ CA, ↑ cholestérol, ↑ poids relatif du foie, ↓ pH de l'urine, ↑ poids relatif des reins, pigmentation brune des reins, hyperostose métaphysaire du fémur, corps étrangers dans le cortical du rein DSENO = 19 mg/kg p.c./j (femelles) DMENO = 55 mg/kg p.c./j (femelles) Effets à la DMENO (femelles) : ↓ p.c./prise de p.c., couleur de l'urine variable, hyperostose métaphysaire du fémur
28 jours, voie orale (capsules) Chien (Beagle) Numéro de l'ARLA 2483475	La DSENO et la DMENO n'ont pas été établies, car l'étude a été jugée complémentaire. Effets à ≥ 100 mg/kg p.c./j : matières fécales molles, matières fécales contenant une substance rouge ou blanche, vomissements; ↓ GGT (mâles); ↓ protéines totales, ↓ albumine, ↓ poids du thymus, nécrose de cellules isolées du thymus chez 1 femelle à 100 mg/kg et 1 femelle à 500 mg/kg p.c./j (femelles) Effets à ≥ 250 mg/kg p.c./j : ↓ défécation, matières fécales glaireuses et rouges, diarrhée, ↓ prise de p.c./p.c., ↓ CA, ↓ rapport albumine/globulines, ↓ bilirubine totale, ↓ AST, ↓ phosphatase alcaline; ↑ hyperéosinophilie, ↑ azote uréique sanguin, ↓ protéines totales, ↓ albumine (mâles); vomissements contenant une matière rouge, atonie cutanée, ↓ activité et amaigrissement chez 1 femelle, ↑ globules blancs, ↑ neutrophiles, ↑ monocytes, ↑ plaquettes, ↓ alanine aminotransférase, ↓ GGT, ↓ poids du cœur, déplétion lymphocytaire dans le thymus (femelles) Effets à 500 mg/kg p.c./j : une femelle sacrifiée in extremis le jour 16 à cause de signes cliniques excessifs de toxicité (tous les autres animaux ont également été sacrifiés le jour 16), ↓ calcium, ↑ triglycérides, ↑ azote uréique sanguin, œdème du mésentère et/ou du pancréas, liquide clair dans la cavité abdominale, ↑ glycogène hépatocellulaire; ↑ globules blancs, ↑ monocytes, ↑ neutrophiles, ↓ alanine aminotransférase, ↓ poids des épididymes, de la prostate, des testicules, du thymus (mâles); ↑ glucose, ↑ chlorures, ↓ phosphore (femelles)
90 jours, voie orale (capsules)	DSENO = 40 mg/kg p.c./j (femelles) DMENO = 120 mg/kg p.c./j (femelles)

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Chien (Beagle) Numéro de l'ARLA 2483482	Effets à la DMENO (femelles) : substance rouge ou blanche dans les matières fécales, mort (1 femelle le jour 3; relation avec le traitement jugée équivoque) DSENO = 120 mg/kg p.c./j (mâles) DMENO = non établie (mâles) Aucun effet nocif n'a été observé chez les mâles.
Voie cutanée, 28 jours Rat (Sprague-Dawley) Numéro de l'ARLA 2483487	DSENO = non établie DMENO = 100 mg/kg p.c./j Effets à la DMENO : hyperplasie cutanée (mâles et femelles); vacuolisation du cortex surrénal (↑ incidence et gravité) (mâles)
Inhalation, 28 jours Rat (Sprague-Dawley) Numéro de l'ARLA 2483471	CSENO = 15 mg/m^3 (3,9 mg/kg p.c./j) CMENO = 50 mg/m^3 (13 mg/kg p.c./j) Effets à la CMENO : substance rouge, pourpre ou jaune sur diverses parties du corps, ↓ p.c., ↓ prise de p.c., ↓ CA (mâles et femelles); ↑ bilirubine, inflammation subaiguë des voies nasales, métaplasie squameuse/dégénérescence de l'épithélium respiratoire, exsudat dans les voies nasales (mâles); ↑ cholestérol, atrophie et vacuolisation du cortex surrénal (femelles)
Inhalation, 90 jours Rat (Sprague-Dawley) Numéro de l'ARLA 2483467	CSENO = 15 mg/m^3 (3,9 mg/kg p.c./j) CMENO = 50 mg/m^3 (13 mg/kg p.c./j) Effets à la CMENO : coloration rouge de l'urine, ↑ urobilinogène, vacuolisation du cortex surrénal, ↑ gravité de l'hyperplasie de l'épithélium respiratoire, hyperplasie lymphoïde de la cavité nasale (mâles); matière pourpre séchée dans la région urogénitale et sur le ventre, ↑ incidence de l'hyperplasie de l'épithélium respiratoire, infiltrats lymphocytaires dans la cavité nasale (femelles)
Étude d'oncogénicité, 18 mois (régime alimentaire) Souris (CD-1) Numéro de l'ARLA 2483505	DSENO = 41 mg/kg p.c./j (mâles) DMENO = 120 mg/kg p.c./j (mâles) Effets à la DMENO : ↑ hypertrophie hépatocellulaire, ↑ incidence et/ou gravité de la pigmentation des macrophages, nécrose d'hépatocytes isolés (mâles) DSENO = 10 mg/kg p.c./j (femelles) DMENO = 50 mg/kg p.c./j (femelles) Effets à la DMENO : ↑ hypertrophie hépatocellulaire, ↑ incidence et/ou gravité de la pigmentation des macrophages, nécrose d'hépatocytes isolés <u>Tumeurs chez les mâles</u> Adénomes hépatocellulaires : 4, 2, 7, 2, 4, 6 (8 %, 4 %, 14 %, 4 %, 8 %, 12 %) Carcinomes hépatocellulaires : 0, 1, 2, 0, 2, 6 (0 %, 2 %, 4 %, 0 %, 4 %, 12 %) Adénomes/carcinomes combinés : 4, 3, 7, 2, 6, 9 (4 %, 6 %, 14 %, 4 %, 12 %, 18 %) Hémangiosarcomes systémiques : 2, –, –, 0, 2, 6 (– données non présentées) (4 %, –, –, 0 %, 4 %, 12 %) **Signes de cancérogénicité : incidence accrue des carcinomes hépatocellulaires et des hémangiosarcomes chez les mâles à la dose élevée**
Étude d'oncogénicité et de toxicité chronique, deux ans	DSENO = 4/5 mg/kg p.c./j (mâles/femelles) DMENO = 13/16 mg/kg p.c./j (mâles/femelles)

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
(régime alimentaire) Rat (Sprague-Dawley) Numéro de l'ARLA 2483469	Effets à la DMENO : corps étrangers dans les reins (mâles et femelles); ↓ prise de p.c. (semaine 1), ↑ poids du foie, hibernomes (équivoques) (mâles); tumeurs du stroma endométrial (polypes) (équivoques) (femelles) <u>Tumeurs chez les mâles</u> (incidence/nombre de tissus examinés) Hibernomes : 4, 1, 4, 4, 8, 5 (4/4, 1/1, 4/4, 4/5, 8/9, 5/5) <u>Tumeurs chez les femelles</u> (incidence/nombre de tissus examinés) Hibernomes : 2, 3, 6, 3, 3, 9 (2/3, 3/3, 6/6, 3/3, 3/3, 9/9) Polypes endométriaux : 0, –, 0, 3, 6*, 5 (0/52, 0/0, 0/2, 3/52, 6*/52, 5/52) * Statistiquement significatif ($p < 0,05$) **Signes de cancérogénicité : polypes endométriaux chez les femelles à ≥ 16 mg/kg p.c./jour, jugé équivoque. Hibernomes (tumeurs de la graisse brune) dans la cavité thoracique des mâles à ≥ 13 mg/kg p.c./j, jugé équivoque. Hibernomes chez les femelles à la dose la plus élevée de 8 mg/kg p.c./j.**
Étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations (régime alimentaire) Rat (Sprague-Dawley) Numéro de l'ARLA 2483486	DSENO parentale = 5 mg/kg p.c./j (mâles) DMENO parentale = 20 mg/kg p.c./j (mâles) Effets à la DMENO parentale (mâles) : ↑ poids relatif du foie (P/F_1), corps étrangers dans le parenchyme cortical du rein (P/F_1), ↑ poids des surrénales (F_1), vacuolisation du cortex surrénal (P/F_1) DSENO parentale = 20 mg/kg p.c./j (femelles) DMENO parentale = 60 mg/kg p.c./j (femelles) Effets à la DMENO parentale (femelles) : ↓ CA (gestation P), ↓ prise de p.c. (gestation P), ↓ poids absolu des surrénales (P/F_1), ↑ poids relatif des reins (P) DSENO reproduction = 60 mg/kg p.c./j DMENO reproduction = non établie (aucun effet observé) DSENO petits = 60 mg/kg p.c./j DMENO petits = non établie (aucun effet observé) Aucun signe de sensibilité chez les petits
Étude de toxicité pour le développement (gavage) Rat (Sprague-Dawley) Numéro de l'ARLA 2483495	DSENO maternelle = 50 mg/kg p.c./j DMENO maternelle = 200 mg/kg p.c./j Effets à la DMENO maternelle : ↑ alopécie, ↓ p.c./prise de p.c., perte de p.c., ↓ CA, ↓ poids absolu des surrénales DSENO développement = 200 mg/kg p.c./j DMENO développement = non établie (aucun effet observé) Aucun signe de sensibilité chez les jeunes

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Étude de toxicité pour le développement (gavage) Lapin (néo-zélandais blanc) Numéro de l'ARLA 2483494	DSENO maternelle = 100 mg/kg p.c./j DMENO maternelle = non établie Étude de détermination des doses : perte de p.c., ↓ prise de p.c., ↓ CA à ≥ 100 mg/kg p.c./j. Les doses choisies pour l'étude principale sont fondées sur les résultats de l'étude de détermination des doses. DSENO développement = 100 mg/kg p.c./j DMENO développement = non établie (aucun effet observé) Aucun signe de sensibilité chez les jeunes
Étude d'immunotoxicité, 28 jours (régime alimentaire) Souris (CD-1) Numéro de l'ARLA 2483476	DSENO = 80 mg/kg p.c./j DMENO = 240 mg/kg p.c./j Effets à la DMENO : ↑ bilirubine, ↑ poids du foie, hypertrophie hépatocellulaire, ↓ IgM sériques Signes de perturbation ou de dérèglement de la réponse immunitaire
Étude de neurotoxicité aiguë par voie orale (gavage) Rat (Sprague-Dawley) Numéro de l'ARLA 2483493	DSENO = non établie DMENO = 250 mg/kg p.c./j Effets à la DMENO : ↓ nombre total d'activités motrices et ambulatoires le jour 0 (mâles et femelles); ↓ défécation, faible volume de matières fécales, ↓ température corporelle le jour 0 (femelles) Aucune neuropathologie n'a été observée.
Étude de neurotoxicité par voie orale, 90 jours (régime alimentaire) Rat (Sprague-Dawley) Numéro de l'ARLA 2483479	DSENO = 67 mg/kg p.c./j (mâles) DMENO = non établie (mâles) Aucun effet nocif n'a été observé chez les mâles. DSENO = 8 mg/kg p.c./j (femelles) DMENO = 24 mg/kg p.c./j (femelles) Effets à la DMENO (femelles) : ↓ p.c./prise de p.c., ↓ efficacité alimentaire Aucune neuropathologie n'a été observée.
Épreuve de mutation inverse sur bactéries Souches TA98, TA100, TA1535 et TA1537 de *S. typhimurium*; souche WP2uvrA d'*E. Coli* Numéro de l'ARLA 2483501	Négatif Essai réalisé jusqu'à la concentration limite
Essai in vitro de mutation génique dans des cellules de mammifères Cellules ovariennes de hamster chinois	Négatif Essai mené jusqu'à des concentrations cytotoxiques et à des concentrations entraînant une précipitation

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Numéro de l'ARLA 2483503	
Essai d'aberration chromosomique in vitro Lymphocytes humains Numéro de l'ARLA 2483504	Négatif Essai mené jusqu'à des concentrations cytotoxiques et à des concentrations entraînant une précipitation
Test du micronoyau in vivo (gavage) Souris (CD-1) Numéro de l'ARLA 2483513	Négatif Effets à 500 mg/kg p.c./j : posture voûtée, pelage rêche, légère hypoactivité, strabisme (mâles et femelles) Effets à ≥ 1 500 mg/kg p.c./j (femelles) : mort (jour 1)
Coloration immunohistochimique de tissus à partir d'études à doses répétées Souris (CD-1) Numéro de l'ARLA 2483532	Coloration immunohistochimique de tissus prélevés dans une étude de 28 jours (numéro de l'ARLA 2483477) et une étude de 90 jours (numéro de l'ARLA 2483480) par voie orale chez la souris pour évaluer la prolifération des cellules hépatiques (anticorps anti-Ki67) et des peroxysomes (anticorps anti-PMP70 et anti-catalase) à l'aide d'une analyse morphométrique en deux dimensions Aucun signe de prolifération cellulaire accrue dans le foie (chez les deux sexes et à toutes les doses; études de 28 jours et de 90 jours chez la souris) ni de prolifération des peroxysomes dans le foie (chez les deux sexes, à la dose élevée seulement; étude de 90 jours chez la souris). Une femelle de l'étude de 90 jours chez la souris ayant reçu une dose élevée a été sacrifiée in extremis le jour 3; la cause de la mort déclarée est la nécrose du foie. On a observé chez l'animal une augmentation de la coloration de Ki67, environ 24 fois plus élevée que chez la moyenne des autres animaux du groupe. On a interprété la prolifération cellulaire comme une réaction de régénération devant la nécrose du foie.
Étude in vivo chez la souris – CAR/PXR (régime alimentaire, 4 jours ou 14 jours) Souris (CD-1) Numéro de l'ARLA 2483514	Évaluation anatomopathologique et histologique, avec profilage immunohistochimique, enzymatique et de l'expression génique relatif à un mode d'action CAR/PXR de formation de tumeurs hépatiques chez la souris. Chez les mâles ayant reçu une dose élevée, on a observé une prolifération des hépatocytes le jour 4. Le tioxazafène était un inducteur faible du cytochrome CYP450 (AhR, PPARα et/ou CAR/PXR). On n'a observé aucun effet sur les taux de glutathion.

Tableau 4 Profil de toxicité du métabolite MON 102130 (photolyte du tioxazafène)
(Les effets sont réputés ou présumés se produire chez les deux sexes, à moins d'indication contraire, auquel cas, les effets propres à chacun des sexes sont séparés par un point-virgule.)

Type d'étude/animal/numéro de l'ARLA	Résultats de l'étude
Toxicité aiguë par voie orale Rat (Sprague-Dawley) Numéro de l'ARLA 2483120	DL_{50} femelles ≥ 5 000 mg/kg p.c. Toxicité faible Signes cliniques : mort (2 femelles), hypoactivité, respiration irrégulière, posture voûtée, diminution du volume des matières fécales, matières fécales molles et/ou coloration anogénitale, distension de l'estomac et des intestins
Toxicité par voie orale, 28 jours (régime alimentaire) Rat (Sprague-Dawley) Numéro de l'ARLA 2483131	DSENO = 15/16 mg/kg p.c./j (mâles/femelles) DMENO = 72/77 mg/kg p.c./j (mâles/femelles) Effets à la DMENO : ↓ hémoglobine, ↓ hématocrite, ↑ albumine, ↑ globulines, ↑ protéines totales, ↑ poids du foie, ↑ incidence de l'hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire (mâles/femelles); ↑ poids relatif de la rate (mâles); ↓ prise de p.c. (semaine 1), ↓ CA (semaine 1), ↑ bilirubine, ↑ cholestérol, ↑ poids relatif des reins (femelles)
Épreuve de mutation inverse sur bactéries Souches TA98, TA100, TA1535 et TA1537 de *S. typhimurium*; souche WP2uvrA d'*E. Coli* Numéro de l'ARLA 2483499	Négatif Essais menés jusqu'à des concentrations entraînant une précipitation
Test du micronoyau in vivo (gavage) Souris (CD-1) Numéro de l'ARLA 2483511	Négatif Étude de détermination initiale des doses (huile de maïs) : ≥ 500 mg/kg p.c. : mort (tous les animaux); horripilation (mâles); prostration et horripilation (1 femelle; toutes les autres sont mortes) Reprise de l'étude de détermination des doses (huile de maïs) : 200 mg/kg p.c. : horripilation 300 mg/kg p.c. : horripilation, léthargie; mort (mâles); diarrhée (femelles) 400 mg/kg p.c. : mort (tous les animaux); horripilation (mâles) Étude additionnelle de détermination des doses (carboxyméthylcellulose) : ≥ 500 mg/kg p.c. : horripilation (mâles) Premier essai principal (huile de maïs) : 200 mg/kg p.c. (mâles) : horripilation, diarrhée 300 mg/kg p.c. (femelles) : horripilation, léthargie, diarrhée, prostration Deuxième essai principal (carboxyméthylcellulose) : ≥ 500 mg/kg p.c.(mâles) : horripilation

Tableau 5 Critères d'effet toxicologique utilisés pour l'évaluation des risques pour la santé liés au tioxazafène

Scénario d'exposition	Étude	Point de départ et critère d'effet	FEG[1] ou ME cible
Exposition aiguë par le régime alimentaire	Étude de neurotoxicité aiguë par voie orale chez le rat	DMENO = 250 mg/kg p.c. Diminution du nombre total d'activités motrices et ambulatoires	300[2]
	DARf = 0,8 mg/kg p.c.		

Scénario d'exposition	Étude	Point de départ et critère d'effet	FEG[1] ou ME cible
Expositions répétées par le régime alimentaire	Étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations chez le rat	DSENO parentale = 5 mg/kg p.c./j Augmentation du poids des surrénales et vacuolisation du cortex surrénal	100
	Dose journalière admissible = 0,05 mg/kg p.c./j		
Exposition à court et à moyen terme par voie cutanée	Étude de toxicité cutanée de 28 jours chez le rat	DMENO = 100 mg/kg p.c./j Hyperplasie cutanée et vacuolisation des surrénales	300[2]
Exposition à court et à moyen terme par inhalation	Résultats combinés des études de toxicité de 28 jours et de 90 jours par inhalation chez le rat	CSENO = 15 mg/m^3 (3,9 mg/kg p.c./j) Diminution du poids corporel; vacuolisation et atrophie du cortex surrénal	100
Cancer	Méthode d'extrapolation linéaire aux doses faibles (ERU = 3,41 × 10^{-3} [mg/kg p.c./j]$^{-1}$) pour les hémangiosarcomes chez les souris mâles. Signes équivoques d'augmentation des tumeurs du stroma endométrial (polypes) chez les rates; signes équivoques d'hibernomes dans la cavité thoracique chez les rats mâles; incidence accrue des hibernomes dans la cavité thoracique chez les rates; incidence accrue des carcinomes hépatocellulaires et des hémangiosarcomes chez les rats mâles. Les critères d'effet choisis pour l'évaluation des risques d'effets autres que le cancer permettent de protéger contre ces effets.		

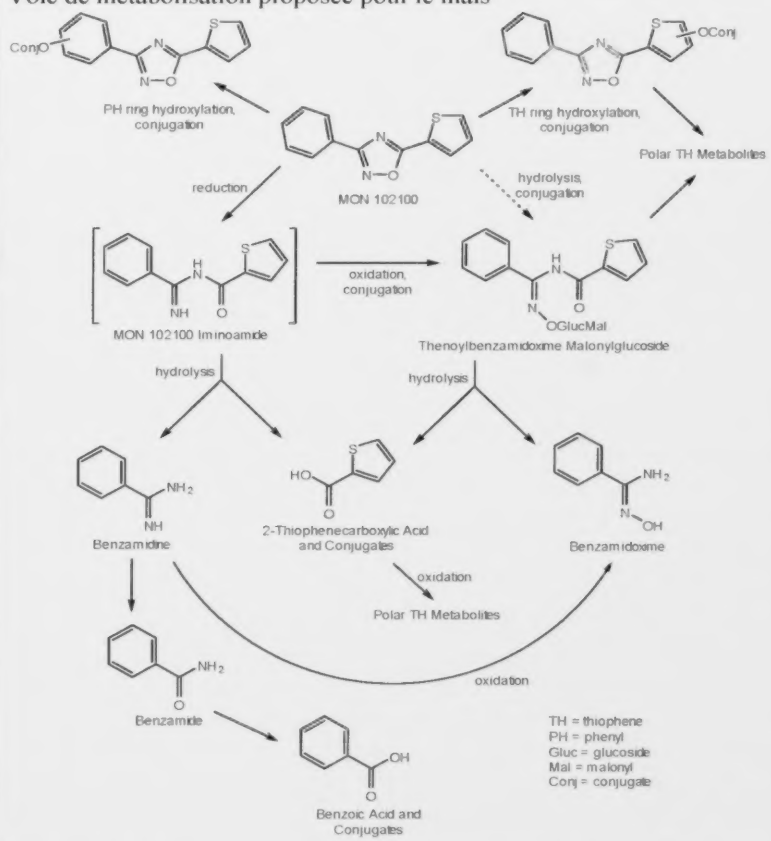
[1] FEG (facteur d'évaluation globale) : somme des incertitudes et des facteurs prescrits par la *Loi sur les produits antiparasitaires* pour les évaluations par le régime alimentaire; la ME correspond à la ME cible pour l'évaluation des risques en milieu professionnel.
[2] Pour compenser de l'utilisation d'une DMENO.

Tableau 6 Sommaire intégré de la chimie des résidus dans les aliments

NATURE DES RÉSIDUS DANS LE MAÏS	Numéro de l'ARLA 2483578
Position du radiomarqueur	[oxadiazole-3-^{13}C, phényl-UL-^{14}C]-tioxazafène (marquage du PH); [oxadiazole-5-^{13}C, thiophène-2-^{14}C]-tioxazafène (marquage du TH)
Site d'essai	Les semences de maïs traitées (*Zea mays* L.; Dekalb™ DKC69-71, variété Roundup™ maïs 2/YieldGard™ Pyrale, tolérante aux herbicides contenant du glyphosate et aux inhibiteurs de l'acétolactate synthase) ont été plantées à l'extérieur dans un sol de sable loameux dans des boîtes en bois doublées de plastique de 1,5 m^2 (16 pi^2).
Traitement	Les substances solides à l'essai contenant du tioxazafène radiomarqué ont été préparées séparément sous forme de concentrés en suspension aqueuse par mouture humide jusqu'à l'obtention de particules de très petite taille, et appliquées comme revêtements aux semences non traitées, avec une préparation fongicide/insecticide de traitement des semences Acceleron™. La préparation Acceleron™ a été préparée avec un colorant pour semences, un apprêt de polymère, un insecticide (clothianidine) et un fongicide (métalaxyl, ipconazole et trifloxystrobine).
Dose totale	Cible : 1,0 mg p.a./semence (0,24 kg p.a./ha*) Réelle : Marquage du PH : 1,09 mg p.a./semence (0,26 kg p.a./ha) Marquage du TH : 1,28 mg p.a./semence (0,30 kg p.a./ha) *Fondée sur une densité d'ensemencement de 35 semences/parcelle et une dose de 1,0 mg de tioxazafène par semence.
Préparation	Concentré en suspension aqueuse

Délai d'attente avant la récolte	Des échantillons de feuillage immature ont été récoltés sous forme de résidus d'éclaircissage 24 jours après la plantation (JPP). Des échantillons de feuillage ont été récoltés 101 JPP au stade pâteux tardif/stade du grain laiteux-pâteux. Du fourrage sec et des grains matures ont été récoltés 130 JPP.		
Matrice	Délai d'attente avant la récolte (JPP)	[oxadiazole-3-^{13}C, phényl-UL-^{14}C]-tioxazafène	[oxadiazole-5-^{13}C, thiophène-2-^{14}C]-tioxazafène
		RRT (ppm)	RRT (ppm)
Résidus d'éclaircissage de maïs	24	1,719	1,967
Fourrage vert de maïs	101	0,0148	0,0084
Fourrage sec de maïs	130	0,0644	0,0415
Grains de maïs	130	0,0012	0,0020
Les résidus radioactifs totaux (RRT) ont été déterminés par combustion directe et compteur à scintillation liquide, et exprimés sous forme d'équivalents de tioxazafène. Les résidus marqués au ^{14}C étaient inférieurs à 0,0001 ppm dans tous les échantillons témoins de résidus d'éclaircissage, de fourrage vert, de fourrage sec et de grains de maïs. Les matrices de maïs ont été soumises à une procédure d'extraction exhaustive comptant quatre extractions avec une solution acétone:eau [80:20, v/v (3×) et 40:60, v/v (1×) pour les résidus d'éclaircissage et 40:60, v/v (4×) pour le fourrage vert, le fourrage sec et les grains]. Les métabolites du tioxazafène dans les matrices de feuillage de maïs ont été déterminés par CPLHP des extraits obtenus avec une solution acétone:eau par rapport aux étalons de référence, et les métabolites ont été identifiés par chromatographie sur couche mince (CCM). Comme les taux de radioactivité extractibles étaient très faibles (< 0,001 ppm) dans les extraits de grains de maïs, ceux-ci n'ont pas été analysés par CPLHP, mais en séparant les extraits concentrés du grain avec de l'acétate d'éthyle. En plus de l'analyse des extraits obtenus avec une solution acétone:eau, on a utilisé des traitements acide et basique pour séparer les conjugués afin de permettre l'analyse des exocons libérés par l'hydrolyse de ces conjugués.				
Métabolites identifiés	Métabolites principaux (> 10 % des RRT)		Métabolites secondaires (< 10 % des RRT)	
Position du radiomarqueur	[oxadiazole-3-^{13}C, phényl-UL-^{14}C]-tioxazafène	[oxadiazole-5-^{13}C, thiophène-2-^{14}C]-tioxazafène	[oxadiazole-3-^{13}C, phényl-UL-^{14}C]-tioxazafène	[oxadiazole-5-^{13}C, thiophène-2-^{14}C]-tioxazafène
Plants de maïs immatures (résidus d'éclaircissage)	Tioxazafène	Tioxazafène	Malonylglucoside de thénoyl-benzamidoxime; benzamide; benzamidine	Malonylglucoside de thénoyl-benzamidoxime
Fourrage vert de maïs	Benzamidine; métabolites/ conjugués formant de l'acide benzoïque	Métabolites/ conjugués formant de l'acide 2-thiophènecarboxylique	Acide benzoïque*; benzamide	Tioxazafène; acide 2-thiophènecarboxylique *; 2-thiophènecarboxamide *
Fourrage sec de maïs	Benzamidine; métabolites/ conjugués formant de l'acide benzoïque	Métabolites/conjugués formant de l'acide 2-thiophènecarboxylique	Acide benzoïque*; benzamide	Acide 2-thiophènecarboxylique *; 2-thiophène carboxamide*
*La radioactivité dans les régions soumises à la CPLHP de l'acide benzoïque, de l'acide 2-thiophènecarboxylique et du 2-thiophènecarboxamide n'a pas été confirmée par CCM.				

Voie de métabolisation proposée pour le maïs



NATURE DES RÉSIDUS DANS LE COTON	Numéro de l'ARLA 2483579
Position du radiomarqueur	[oxadiazole-3-^{13}C, phényl-UL-^{14}C]-tioxazafène (marquage du PH) [oxadiazole-5-^{13}C, thiophène-2-^{14}C]-tioxazafène (marquage du TH)
Site d'essai	Les semences de coton Pima traitées (*Gossypium barbadense*, PhytoGen PHY 800 PIMA) ont été plantées à l'extérieur dans un sol de sable loameux dans des boîtes en bois doublées de plastique de 1,5 m^2 (16 pi^2).
Traitement	Les substances à l'essai solides contenant du tioxazafène radiomarqué ont été préparées séparément sous forme de concentrés en suspension aqueuse, par mouture humide jusqu'à l'obtention de particules de très petite taille, et appliquées comme revêtement aux semences de coton d'abord enrobées de fongicide (benzothiazole de 2-(thiocyanométhylthio)) et d'un insecticide (chlorpyrifos et acéphate).
Dose totale	Cible : 1,0 mg p.a./semence (0,24 kg p.a./ha*) Réelle : Marquage du PH : 1,20 mg p.a./semence (0,28 kg p.a./ha) Marquage du TH : 1,30 mg p.a./semence (0,31 kg p.a./ha) *Fondée sur une densité d'ensemencement de 35 semences/parcelle et une dose de 1,0 mg de tioxazafène par semence.
Préparation	Concentré en suspension aqueuse

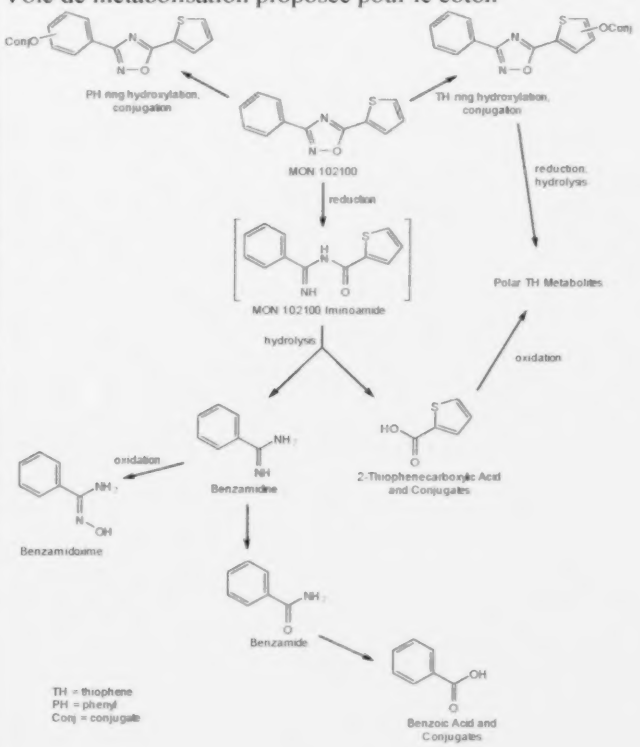
Délai d'attente avant la récolte	Des plants de coton immatures (stade de croissance d'environ 5 nœuds) ont été récoltés comme résidus d'éclaircissage 39 JPP; environ 2 semaines après la levée. Les graines non délintées ainsi que les feuilles et les tiges matures ont été récoltées 183 JPP.		
Matrice	Délai d'attente avant la récolte (JPP)	[oxadiazole-3-^{13}C, phényl-UL-^{14}C]-tioxazafène	[oxadiazole-5-^{13}C, thiophène-2-^{14}C]-tioxazafène
		RRT (ppm)	RRT (ppm)
Plants de coton immatures (résidus d'éclaircissage)	39	1,0394	2,4031
Feuilles/tiges matures de coton	183	0,0653	0,0632
Graines de coton non délintées matures	183	0,0087	0,0090

Les RRT ont été déterminés par combustion directe et compteur à scintillation liquide, excepté pour les graines non délintées matures (semences et linters recombinés), pour lesquelles on a calculé les RRT en faisant la somme des RRT dans les extraits et les déchets d'extraction solides. Les résidus marqués au ^{14}C étaient inférieurs à 0,0001 ppm dans tous les échantillons témoins de résidus d'éclaircissage, de feuilles/tiges et de graines non délintées. Les RRT étaient exprimés sous forme d'équivalents de tioxazafène. Les matrices ont été soumises à des procédures d'extraction exhaustives. Les résidus d'éclaircissage ont d'abord été soumis à trois extractions avec une solution acétone:eau à 80:20 (v/v), puis à une extraction avec une solution acétone:eau à 40:60. Les feuilles et les tiges été soumises à quatre extractions avec une solution acétone:eau à 40:60. Les graines non délintées (graines et linters recombinés) été soumises à quatre extractions avec de l'hexane pour retirer les huiles, puis à une extraction avec de l'acétone, et enfin à deux extractions avec une solution acétone:eau à 40:60. Les déchets d'extraction solides résultant de l'extraction des résidus d'éclaircissage, des feuilles et des tiges ont été utilisés pour étudier le rejet de résidus non extraits grâce à des extractions avec des solutions légèrement ou fortement basiques. Les métabolites se trouvant dans les extraits de résidus d'éclaircissage et de feuilles/tiges obtenus avec une solution acétone:eau ont été identifiés principalement par CPLHP par rapport aux étalons de référence, et leur identité a été confirmée par CCM. Les résidus marqués au ^{14}C dans les extraits de graines de coton non délintées matures pour les deux marquages n'ont pas été analysés étant donné leur faible radioactivité (≤ 0,004 ppm). La caractérisation générale des résidus dans les graines non délintées a été réalisée en soumettant les semences à une extraction à l'hexane, à une réextraction à l'acétonitrile pour caractériser les résidus présents dans la fraction d'huile extraite, puis à une extraction avec une solution acétone:eau pour déterminer les taux de résidus extractibles dans la fraction de tourteau.

Métabolites identifiés	Métabolites principaux (> 10 % des RRT)		Métabolites secondaires (< 10 % des RRT)	
Position du radiomarqueur	[oxadiazole-3-^{13}C, phényl-UL-^{14}C]-tioxazafène	[oxadiazole-5-^{13}C, thiophène-2-^{14}C]-tioxazafène	[oxadiazole-3-^{13}C, phényl-UL-^{14}C]-tioxazafène	[oxadiazole-5-^{13}C, thiophène-2-^{14}C]-tioxazafène
Plants de coton immatures (résidus d'éclaircissage)	Aucun	Tioxazafène	Tioxazafène; acide benzoïque; benzamide; benzamidine	Acide 2-thiophènecarboxylique *; 2-thiophènecarboxamide *
Feuilles/tiges de coton matures	Iminoamide de MON 102100 **; benzamidine	Aucun	Acide benzoïque*; benzamide	Acide 2-thiophènecarboxylique *

*La radioactivité dans les régions soumises à la CPLHP de l'acide benzoïque, de l'acide 2-thiophènecarboxylique et du 2-thiophènecarboxamide n'a pas été confirmée par CCM.
**Non confirmé par CCM.

Voie de métabolisation proposée pour le coton



NATURE DES RÉSIDUS DANS LE SOJA	Numéro de l'ARLA 2483577
Position du radiomarqueur	[oxadiazole-3-^{13}C, phényl-UL-^{14}C]-tioxazafène (marquage du PH); [oxadiazole-5-^{13}C, thiophène-2-^{14}C]-tioxazafène (marquage du TH)
Site d'essai	Les semences de soja traitées (*Glycine max* L., Asgrow™ AG4606, une variété de soja commerciale Roundup Ready™ STS™ tolérante aux herbicides contenant du glyphosate et aux inhibiteurs de l'acétolactate synthase) ont été plantées à l'extérieur dans un sol de sable loameux dans des boîtes en bois doublées de plastique de 0,5 m^2 (9 pi^2).
Traitement	Les substances à l'essai solides contenant du tioxazafène radiomarqué ont été préparées séparément sous forme de concentrés en suspension aqueuse, par mouture humide jusqu'à l'obtention de particules de très petite taille, et appliquées comme revêtements à des semences non traitées avec le fongicide/insecticide Acceleron™. La préparation Acceleron™ a été préparée avec un colorant à semences, un apprêt de polymère, un insecticide (imidaclopride) et un fongicide (métalaxyl et pyraclostrobine).
Dose totale	Cible : 1,0 mg p.a./semence (0,62 kg p.a./ha*) Réelle : Marquage du PH : 1,20 mg p.a./semence (0,28 kg p.a./ha) Marquage du TH : 1,30 mg p.a./semence (0,31 kg p.a./ha) *Fondée sur un taux d'ensemencement de 52 semences/parcelle et une dose de 1,0 mg de tioxazafène par semence

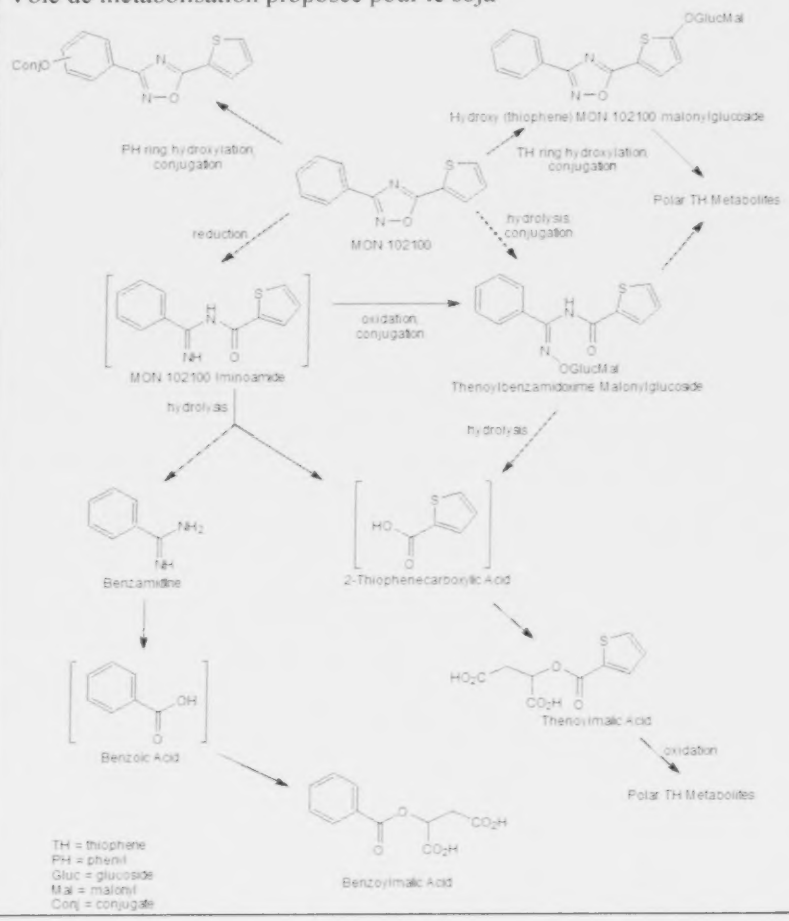
Préparation	Concentré en suspension aqueuse		
Délai d'attente avant la récolte	Des échantillons de plantes au stade de la première feuille trifoliée (stade de croissance BBCH 12, approximativement V1) ont été récoltés sous la forme de résidus d'éclaircissage 28 JPP; des échantillons de fourrage ont été récoltés 48 JPP au stade de croissance BBCH 17 (approximativement V7); des échantillons de foin ont été récoltés 82 JPP, alors que les plants étaient à mi-floraison ou en pleine floraison, ou lorsque les gousses étaient développées environ à 50 %, puis séchés sur place pendant 6 jours (86 JPP) jusqu'à un taux d'humidité d'environ 10 à 20 % ; et des échantillons de semences matures ont été récoltés 147 JPP.		
Matrice	Délai d'attente avant la récolte (JPP)	[oxadiazole-3-^{13}C, phényl-UL-^{14}C]-tioxazafène	[oxadiazole-5-^{13}C, thiophène-2-^{14}C]-tioxazafène
		RRT (ppm)	RRT (ppm)
Plants de soja immatures (résidus d'éclaircissage)	28	9,05	10,9
Fourrage de soja	48	0,426	0,510
Foin de soja	82	0,779	1,06
Graines de soja	147	0,0696	0,165

Les RRT ont été déterminés par combustion directe et compteur à scintillation liquide, et exprimés sous forme d'équivalents de tioxazafène. Les résidus marqués au ^{14}C étaient inférieurs à 0,0001 ppm dans tous les échantillons témoins de résidus d'éclaircissage, de fourrage, de foin et de semences de soja. Les matrices de soja ont été soumises à des procédures d'extraction exhaustives. Voici la procédure d'extraction pour les résidus d'éclaircissage : trois extractions avec une solution acétone:eau à 80:20 (v/v), une extraction avec une solution acétone:eau à 40:60 et deux extractions avec une solution acétone:eau à 20:80. Les échantillons de fourrage et de foin ont été soumis à quatre extractions avec une solution acétone:eau à 40:60. Les échantillons de semences ont été soumis à trois extractions avec des hexanes pour retirer les huiles, puis une extraction avec de l'acétone, et enfin quatre extractions avec une solution acétone:eau à 40:60. Les déchets d'extraction solides des extractions initiales des échantillons de fourrage et de foin ont été utilisés pour étudier le rejet de résidus non extraits grâce à des extractions avec des solutions acides et des solutions basiques et à une série de digestions chimiques et enzymatiques. Les métabolites présents dans les résidus d'éclaircissage, le fourrage et le foin ont été identifiés par CPLHP par rapport aux étalons de référence, et par CPG-SM et CPL-SM. Les résidus marqués au ^{14}C des extraits de semences de soja à l'hexane n'ont pas été analysés à cause de leur faible radioactivité. Cependant, une séparation à l'acétonitrile a montré qu'une très faible partie des résidus marqués dans la fraction huileuse des semences de soja (0,0006 à 0,0008 ppm) étaient dus au tioxazafène ou à des molécules de polarité similaire.

Métabolites identifiés	Métabolites principaux (> 10 % des RRT)		Métabolites secondaires (< 10 % des RRT)	
Position du radiomarqueur	[oxadiazole-3-^{13}C, phényl-UL-^{14}C]-tioxazafène	[oxadiazole-5-^{13}C, thiophène-2-^{14}C]-tioxazafène	[oxadiazole-3-^{13}C, phényl-UL-^{14}C]-tioxazafène	[oxadiazole-5-^{13}C, thiophène-2-^{14}C]-tioxazafène
Résidus d'éclaircissage de soja	Benzamidine	Aucun	Tioxazafène; acide benzoylmalique; malonylglucoside de thénoylbenza-midoxime; malonylglucoside d'hydroxy (thiophène)	Tioxazafène; acide thénoylmalique; malonylglucoside de thénoylbenza-midoxime; malonylglucoside d'hydroxy (thiophène)

			MON 102100	MON 102100
Fourrage de soja	Tioxazafène	Aucun	Benzamidine; malonylglucoside de thénoylbenzamidoxime; malonylglucoside d'hydroxy (thiophène) MON 102100	Tioxazafène; malonylglucoside de thénoylbenzamidoxime; malonylglucoside d'hydroxy (thiophène) MON 102100
Foin de soja	Aucun	Aucun	Tioxazafène; benzamidine; malonylglucoside de thénoylbenzamidoxime; malonylglucoside d'hydroxy (thiophène) MON 102100	Tioxazafène; malonylglucoside de thénoylbenzamidoxime; malonylglucoside d'hydroxy (thiophène) MON 102100
Graines de soja	Benzamidine	Aucun	Tioxazafène*; malonylglucoside d'hydroxy (thiophène) MON 102100	Tioxazafène*
*Le tioxazafène n'a pas été identifié dans les extraits à l'hexane, mais les taux sont fondés sur le pourcentage de radioactivité extrait à l'acétonitrile à partir des extraits à l'hexane.				

Voie de métabolisation proposée pour le soja



ACCUMULATION DANS LES CULTURES DE ROTATION EN MILIEU ISOLÉ – Laitue, radis et blé	Numéro de l'ARLA 2483199
Position du radiomarqueur	[oxadiazole-3-^{13}C, phényl-UL-^{14}C]-tioxazafène (marquage du PH); [oxadiazole-5-^{13}C, thiophène-2-^{14}C]-tioxazafène (marquage du TH)
Site d'essai	La partie au champ de l'étude a été menée dans des parcelles extérieures clôturées près de Madera, en Californie (zone de culture 10 de l'ALENA). Douze parcelles (boîtes) ont été créées : quatre parcelles témoins, quatre parcelles traitées au tioxazafène marqué sur le cycle PH et quatre parcelles traitées au tioxazafène marqué sur le cycle TH. Les douze parcelles (1,0 m^2) contenaient du sol de loam sableux. L'intérieur de chaque boîte en bois était doublé d'un plastique épais.
Préparation	Concentré en suspension aqueuse

Dose et calendrier d'application	Les substances à l'essai solides contenant du tioxazafène radiomarqué ont été préparées séparément sous forme de concentrés en suspension aqueuse, par mouture humide jusqu'à l'obtention de particules de très petite taille, et appliquées comme revêtement à des semences de maïs non traitées, avec la préparation fongicide/insecticide pour le traitement des semences Acceleron™. La préparation Acceleron™ a été préparée avec un colorant à semence, un apprêt de polymère, un insecticide (clothianidine) et un fongicide (métalaxyl, trifloxystrobine et ipconazole). Étant donné que la surface de chaque parcelle était de 1,0 m^2, pour obtenir une dose d'application de 0,32 kg p.a./ha, il fallait au moins 32 mg de substance à l'essai, ce que l'on a obtenu en plantant 64 semences (traitées à une dose cible de 0,5 mg p.a./semence) par parcelle. Pour obtenir une application uniforme dans toutes les parcelles, on a espacé les semences de 11 cm, selon un quadrillage de 8 × 8. Les doses d'application étaient de 0,30 kg p.a./ha (0,47 mg p.a./semence; marquage du PH) et de 0,35 kg p.a./ha (0,55 mg p.a./semence; marquage du TH). La première récolte de maïs dans toutes les parcelles a été coupée près de la surface du sol 21 JPP (environ 2 semaines après la levée), et les plants ont été grossièrement hachés avant d'être intégrés dans le sol. Les cultures de rotation (laitue, radis et blé) ont été plantées selon divers délais après plantation (DAP) : 30 jours, 120 jours, 360 jours (sauf la laitue) et 413 jours (laitue). Tous les produits végétaux ont été récoltés, sauf la laitue plantée après 360 jours, qui a été replantée à 413 jours en raison d'un échec de la culture. Pour chaque DAP, le radis et la laitue ont été plantés dans la même boîte, séparés par un diviseur; le blé a été planté dans une boîte à part. Pour les DAP de 30 jours et de 360 jours, les plantations ont été faites dans les mêmes boîtes. Les échantillons de chacune des cultures de rotation ont été récoltés 48 à 89 JPP pour la laitue immature, 81 à 110 JPP pour la laitue mature, 73 à 82 JPP pour le radis, 29 à 46 JPP pour le fourrage de blé et 138 à 232 JPP pour les grains et la paille de blé. La paille de blé a été coupée 95 à 139 JPP, et a séché sur place pendant 4 à 24 jours avant d'être ramassée.

Les RRT ont été déterminés par combustion directe et compteur à scintillation liquide, et exprimés sous forme d'équivalents de tioxazafène. Les échantillons ont été soumis à des extractions avec une solution acétone:eau (40:60, v/v; 2 à 4×), et les extraits ont été analysés par CPLHP par rapport aux étalons de référence. Un certain nombre d'expériences ont été menées sur les concentrés extraits du fourrage de blé planté après 30 jours, aussi bien pour le tioxazafène-PH que pour le tioxazafène-TH, afin de caractériser les résidus. Les échantillons suivants n'ont pas été soumis à des extractions en raison de la faible concentration de résidus radiomarqués : laitue mature et immature plantée après 413 jours (les deux marquages), feuilles de laitue plantée après 360 jours (les deux marquages), racines de radis planté après 360 jours (marquage PH) et grains de blé plantés après 360 jours (les deux marquages). Les extraits de grains de blé plantés après 120 jours pour les deux marquages n'ont pas été analysés en raison de la faible concentration de résidus radiomarqués.

Métabolites identifiés		Métabolites principaux (> 10 % des RRT)		Métabolites secondaires (< 10 % des RRT)	
Matrice	JPP (jours)	[oxadiazole-3-^{13}C, phényl-UL-^{14}C]-tioxazafène	[oxadiazole-5-^{13}C, thiophène-2-^{14}C]-tioxazafène	[oxadiazole-3-^{13}C, phényl-UL-^{14}C]-tioxazafène	[oxadiazole-5-^{13}C, thiophène-2-^{14}C]-tioxazafène
Laitue (immature)	30	Aucun	Aucun	Benzamidine; acide benzoïque*	Tioxazafène
	120	Aucun	Aucun	Tioxazafène; imide de MON 102100; benzamidine	2-thiophène-carboxamide

	413	Échantillons non extraits; RRT = 0,0038 ppm (marquage du PH) et 0,0025 ppm (marquage du TH).			
Laitue (mature)	30	Aucun	Aucun	Benzamidine	Tioxazafène
	120	Aucun	Aucun	Tioxazafène; imide de MON 102100; benzamidine; acide benzoïque*	Tioxazafène; acide 2-thiophène-carboxylique*; 2-thiophène-carboxamide
	413	Échantillons non extraits; RRT = 0,0023 ppm (marquage du PH) et 0,0030 ppm (marquage du TH).			
Feuilles de radis	30	Aucun	Acide 2-thiophène-carboxylique**	Imide de MON 102100; acide benzoïque; iminoamide de MON 102100; benzamide*; benzamidine	Imide de MON 102100*; 2-thiophène carboxamide*
	120	Aucun	Acide 2-thiophène-carboxylique**	Tioxazafène; imide de MON 102100; acide benzoïque; iminoamide de MON 102100; benzamide*; benzamidine	Imide de MON 102100*; 2-thiophène carboxamide*
	360	Échantillons non extraits; RRT = 0,0014 ppm (marquage du PH) et 0,0050 ppm (marquage du TH).			
Racines de radis	30	Aucun	Aucun	Acide benzoïque***; iminoamide de MON 102100; benzamidine	Acide 2-thiophènecarboxyliq ue*; 2-thiophène-carboxamide
	120	Acide benzoïque***	Acide 2-thiophène-carboxylique*	Imide de MON 102100; iminoamide de MON 102100; benzamidine	imide de MON 102100*; iminoamide de MON 102100*
	360	Échantillon non extrait; RRT = 0,0054 ppm	Aucun	Échantillon non extrait; RRT = 0,0054 ppm	Acide 2-thiophène-carboxylique*
Fourrage de blé	30	Aucun	Acide 2-thiophène-carboxylique****	Imide de MON 102100; acide benzoïque*; benzamide; benzamidine	Imide de MON 102100; iminoamide de MON-102100; 2-thiophène-carboxamide
	120	Aucun	Acide 2-thiophène-carboxylique****	Tioxazafène; imide de MON 102100; acide benzoïque*; iminoamide de MON 102100; benzamide; benzamidine	Imide de MON 102100; iminoamide de MON 102100

	360	Aucun	Aucun	Acide benzoïque*; benzamidine	Acide 2-thiophène-carboxylique****
Foin de blé	30	Aucun	Aucun	Acide benzoïque*; iminoamide de MON 102100; benzamidine	Imide de MON 102100; acide 2-thiophène-carboxylique*
	120	Aucun	Aucun	Tioxazafène; imide de MON 102100; acide benzoïque*; benzamidine	Imide de MON 102100; acide 2-thiophène-carboxylique*
	360	Aucun	Aucun	Acide benzoïque*; benzamidine	Acide 2-thiophène-carboxylique*
Paille de blé	30	Aucun	Aucun	Tioxazafène; imide de MON 102100; benzamidine	Tioxazafène; imide de MON 102100; acide 2-thiophène-carboxylique*****
	120	Aucun	Aucun	Tioxazafène; imide de MON 102100; acide benzoïque*; iminoamide de MON 102100; benzamidine	Tioxazafène; acide 2-thiophène-carboxylique*****; 2-thiophène-carboxamide
	360	Aucun	Aucun	Imide de MON 102100; iminoamide de MON 102100	Aucun
Grain de blé	30	Aucun	Aucun	Benzamidine	Aucun
	120	Des échantillons (RRT = 0,0070 ppm marquage PH et 0,0050 ppm marquage TH) ont été extraits, mais n'ont pas été analysés.			
	360	Aucun échantillon n'a été extrait (RRT = 0,0029 ppm marquage PH et 0,0032 ppm marquage TH).			

* Identification provisoire.

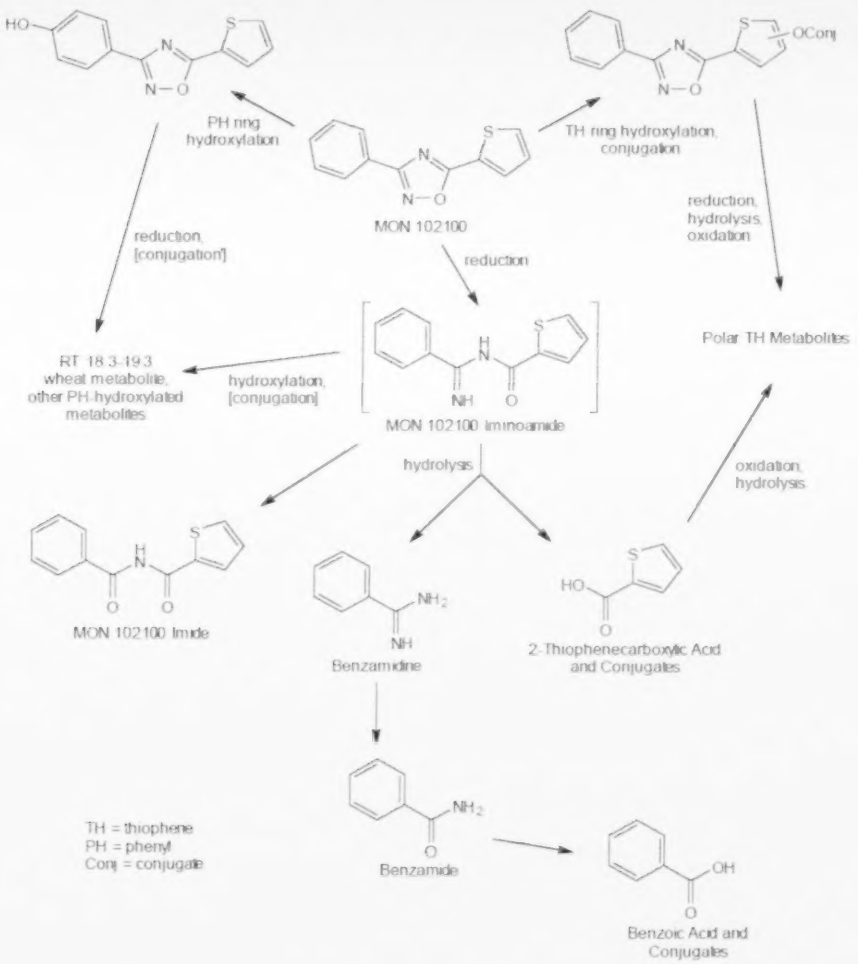
** Même si on observait un pic à un temps de rétention correspondant à celui de l'acide 2-thiophènecarboxylique, ce pic était également présent pour l'extrait de feuillage de radis de 120 jours avec marquage PH. Par conséquent, le pic correspond vraisemblablement principalement à un métabolite autre que l'acide 2-thiophènecarboxylique.

*** Même si on observait un pic à un temps de rétention correspondant à celui de l'acide benzoïque pour l'extrait de racine de radis avec marquage PH avec un DAP de 30 et de 120 jours, le pic était également présent dans les profils d'extraction de racines de radis avec marquage TH.

**** Des pics semblables ont été observés pour le fourrage de blé avec marquage PH; par conséquent, ce pic correspond principalement à un autre métabolite que l'acide 2-thiophènecarboxylique.

***** Un pic correspondant à celui de l'acide 2-thiophènecarboxylique a été observé, mais il était également présent pour la paille de blé avec marquage PH pour un DAP de 30 jours. Il est donc peu vraisemblable qu'il corresponde à l'acide 2-thiophènecarboxylique.

Voie de métabolisation proposée pour les cultures de rotation – laitue, radis et blé



Remarque :
Un métabolite éluant dans la région de 18,3 à 19,3 min. dans les échantillons de culture de rotation avec marquages PH et TH a été observé à des RRT de plus de 10 % dans certaines matrices, particulièrement le feuillage de blé, mais la quantité absolue était inférieure à 0,01 ppm dans tous les échantillons analysés. Les expériences d'hydrolyse menées sur le fourrage de blé planté après 30 jours (marquages PH et TH) laissent croire que le métabolite inconnu à 18,3 à 19,3 min. dans le blé a les caractéristiques suivantes : stabilité faible, hydroxylé en position 4 du cycle phényle, contient un groupement acide (acide carboxylique) possiblement par conjugaison ou par ouverture oxydative du cycle thiophène, cycle oxadiazole ouvert; ce métabolite pourrait être un conjugué.

NATURE DES RÉSIDUS CHEZ LA POULE PONDEUSE	Numéro de l'ARLA 2493775

Le métabolisme du tioxazafène a été examiné chez la poule pondeuse, soit avec l'[oxadiazole-3-^{13}C, phényl-UL-^{14}C]-tioxazafène (marquage du PH), soit avec l'[oxadiazole-5-^{13}C, thiophène-2-^{14}C]-tioxazafène (marquage du TH). Les poules (10 par groupe expérimental) ont reçu une dose quotidienne par capsule de gélatine contenant du tioxazafène pendant sept jours à une dose correspondant à 10,5 ppm (marquage du PH) et 10,8 ppm (marquage du TH) par le régime alimentaire. Il n'y avait pas d'animal témoin. Les œufs et les excreta ont été recueillis deux fois par jour. Les poules ont été sacrifiées 19 à 21,5 heures après l'administration de la dernière dose. Le foie, les muscles de la poitrine et des cuisses, la graisse abdominale et sous-cutanée, de même que le tube digestif et son contenu ont été recueillis lors du sacrifice. Les RRT ont été déterminés par combustion directe et compteur à scintillation liquide pour les excreta et le tube digestif homogénéisé. Les RRT dans le foie, les muscles, les œufs et les graisses ont été mesurés par solubilisation des sous-échantillons avec un agent solubilisant. La radioactivité des eaux de rinçage des cages a été mesurée directement par compteur à scintillation liquide. Les échantillons de foie, de muscles, d'œufs et d'excreta ont été soumis à des extractions avec de l'acétonitrile aqueux (2×) et de l'acétonitrile (1×) pour solubiliser les résidus radioactifs. Les graisses ont été soumises à des extractions avec une solution hexane:acétone (1×) puis avec de l'acétone (2×), et l'extrait combiné obtenu avec la solution hexane:acétone a été séparé à l'acétonitrile. Les résidus radioactifs dans les extraits de tissus et d'excreta à l'acétonitrile aqueux ont été analysés par CPLHP. Les fractions d'œufs solubles dans l'acétonitrile ont été analysées par CPLHP, et la portion hexane résultant de la séparation a été analysée par CCM. Les métabolites ont été identifiés surtout par cochromatographie par rapport aux étalons de référence, et leur identité a été confirmée par CCM. On a également utilisé la CPG-SM pour l'identification des métabolites. Les extraits de matières fécales contenaient de multiples résidus mal résolus par CPLHP.

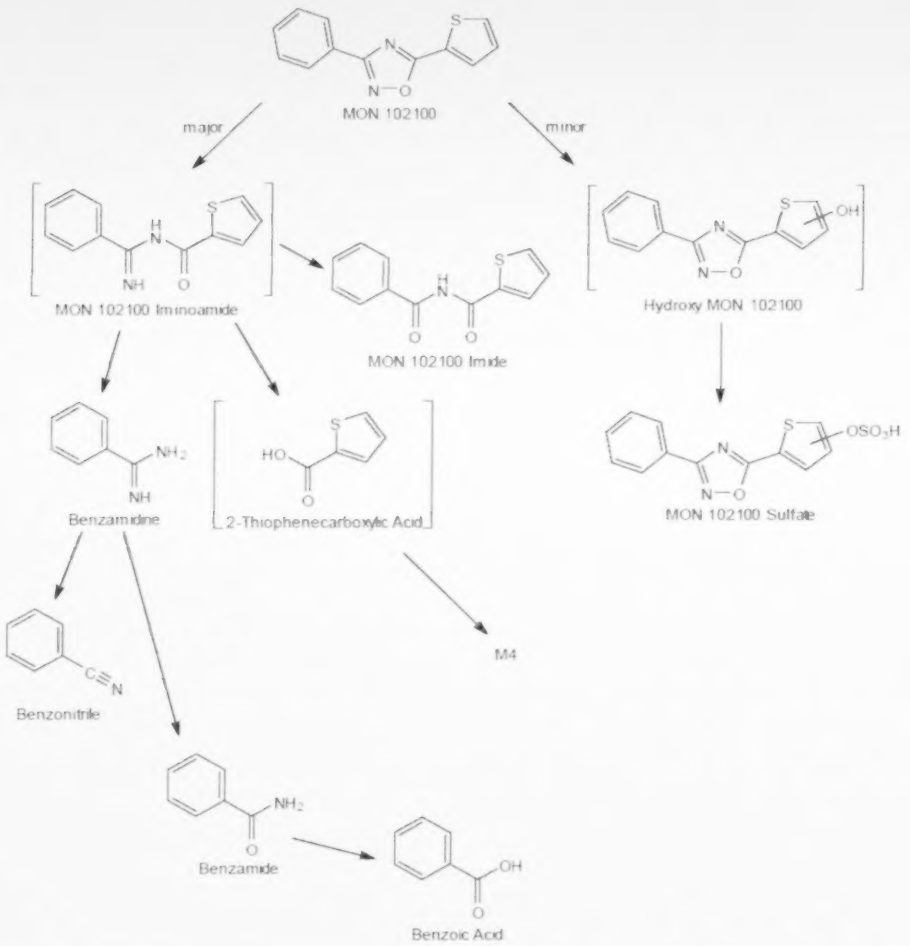
Matrice	[oxadiazole-3-^{13}C, phényl-UL-^{14}C]-tioxazafène		[oxadiazole-5-^{13}C, thiophène-2-^{14}C]-tioxazafène	
	RRT (ppm)	% de la dose administrée	RRT (ppm)	% de la dose administrée
Excreta				
Excreta	Non mentionné	88,5	Non mentionné	87,7
Tube digestif et contenu	Non mentionné	1,1	Non mentionné	1,5
Eaux de rinçage de la cage	Non mentionné	0,4	Non mentionné	0,5
Tissus et œufs				
Muscles des cuisses	0,014	0,01	0,015	0,01
Muscles de la poitrine	0,009	0,01	0,009	0,01
Graisse abdominale	0,045	0,02	0,046	0,01
Gras sous-cutané	0,044	0,01	0,039	0,01
Foie	0,612	0,32	0,664	0,33
Œufs*	–	0,33	–	0,36
Récupération totale	90,7 %		90,4 %	

*Pourcentage cumulatif de la dose pour l'ensemble des œufs; résidus radiomarqués dans les œufs après solubilisation : d'absence de détection à 0,149 ppm pour le marquage PH et d'absence de détection à 0,177 ppm pour le marquage TH

Métabolites identifiés	Métabolites principaux (> 10 % des RRT)		Métabolites secondaires (< 10 % des RRT)	
Position du radiomarqueur	[oxadiazole-3-^{13}C, phényl-UL-^{14}C]-tioxazafène	[oxadiazole-5-^{13}C, thiophène-2-^{14}C]-tioxazafène	[oxadiazole-3-^{13}C, phényl-UL-^{14}C]-tioxazafène	[oxadiazole-5-^{13}C, thiophène-2-^{14}C]-tioxazafène
Graisse abdominale	Tioxazafène; benzonitrile	Tioxazafène	Aucun	Aucun
Gras sous-cutané	Tioxazafène; benzonitrile	Tioxazafène	Aucun	Aucun
Muscles de la poitrine	Benzamidine	M4*	Tioxazafène; M1**	M1**
Muscles des cuisses	Benzamidine	M4*	Tioxazafène; M1**	Tioxazafène; M1**
Foie	Acide benzoïque	Aucun	Tioxazafène; imide de MON 102100; M1**; benzamide; benzamidine	Tioxazafène; imide de MON 102100; M1**; M4*
Œufs (matin du jour 5)	Aucun	Aucun	Tioxazafène; imide de MON 102100; M1**; sulfate d'hydroxy MON 102100; benzamidine	Tioxazafène; imide de MON 102100; M1**; sulfate d'hydroxy MON 102100
Œufs (matin du jour 8)	Aucun	Aucun	Tioxazafène; imide de MON 102100; M1**; sulfate s'hydroxy MON 102100; benzamide; benzamidine	Tioxazafène; imide de MON 102100; M1**; sulfate d'hydroxy MON 102100; M4*

* M4 : Résidu très polaire spécifique du thiophène, possiblement un mélange de métabolites.
** M1 : Structure MON 102100 fonctionnalisée, possiblement hydroxylée et conjuguée à l'acide glucuronique.

Voie de métabolisation proposée chez la poule pondeuse



NATURE DES RÉSIDUS CHEZ LA CHÈVRE EN LACTATION	Numéro de l'ARLA 2483529

Le métabolisme du tioxazafène a été étudié chez la chèvre en lactation, soit avec l'[oxadiazole-3-^{13}C, phényl-UL-^{14}C]-tioxazafène (marquage du PH), soit avec l'[oxadiazole-5-^{13}C, thiophène-2-^{14}C]-tioxazafène (marquage du TH). Les chèvres (un animal par groupe expérimental) ont reçu une dose quotidienne par capsule de gélatine correspondant à 10,6 ppm de tioxazafène pendant une période de cinq jours par le régime alimentaire. Il n'y avait pas d'animal témoin.

Le lait, l'urine et les matières fécales ont été recueillis deux fois par jour, le matin avant l'administration de la dose et le soir. Les chèvres ont été sacrifiées 18 à 19 heures après l'administration de la dernière dose. Les tissus suivants ont été recueillis pour analyse : foie, reins, muscles du flanc et de la longe, graisse épiploïque, sous-cutanée et rénale, tube digestif et son contenu, bile et sang. Les RRT ont été déterminés par combustion directe et compteur à scintillation liquide pour les matières fécales, le tube digestif et le sang, par compteur à scintillation liquide pour la bile, l'urine, les eaux de rinçage des cages et le lait écrémé, et par solubilisation et compteur à scintillation liquide pour les tissus et les matières grasses du lait. Pour un échantillon donné, les RRT dans le lait entier ont été calculés comme suit : RRT = [µg (lait écrémé) + µg (matières grasses du lait)] ÷ [masse totale].

Le foie, les reins, les muscles (flanc et longe) et les matières fécales ont été soumis à deux extractions avec une solution acétonitrile:eau (1:1, v/v; 2×), puis à une extraction à l'acétonitrile (1×) pour solubiliser les résidus radioactifs. Le lait a été séparé en lait écrémé et en matières grasses par centrifugation, et le lait écrémé a été soumis à des extractions à l'acétone (1×) et avec une solution acétone:eau (1:1, v/v; 2×), puis à une extraction finale à l'acétone. Les matières grasses du lait, la graisse épiploïque, la graisse rénale et la graisse sous-cutanée ont été soumises à des extractions avec une solution hexane-acétone (4:1, 1×), à des extractions à l'acétone (2×); les extraits à l'hexane-acétone ont été concentrés et séparés en hexane et ACN (3×). Aucun échantillon de graisses et de muscles avec marquage TH n'a été soumis à des extractions, car les RRT de chacun d'entre eux étaient inférieurs à 0,001 ppm.

Matrice	[oxadiazole-3-^{13}C, phényl-UL-^{14}C]-tioxazafène		[oxadiazole-5-^{13}C, thiophène-2-^{14}C]-tioxazafène	
	RRT (ppm)	% de la dose administrée	RRT (ppm)	% de la dose administrée
Excreta				
Matières fécales	Non mentionné	64,50	Non mentionné	33,43
Tube digestif et son contenu	Non mentionné	5,41	Non mentionné	2,86
Urine	Non mentionné	19,93	Non mentionné	49,55
Eaux de rinçage des cages	Non mentionné	0,35	Non mentionné	0,25
Tissus et lait				
Muscle du flanc	0,052	0,01	< 0,001*	Non mentionné
Muscle de la longe	0,055	0,03	< 0,001*	Non mentionné
Graisse épiploïque	0,015	0,01	< 0,001*	Non mentionné
Graisse sous-cutanée	0,018	< 0,01	< 0,001*	Non mentionné
Graisse rénale	0,014	< 0,01	< 0,001*	Non mentionné
Rein	0,383	0,04	0,217	0,03
Foie	1,095	0,53	0,334	0,29
Lait écrémé**	0,026	0,05	0,083	0,18
Matières grasses du lait**	0,256	0,03	0,268	0,06
Sang	0,049	< 0,01	0,039	< 0,01

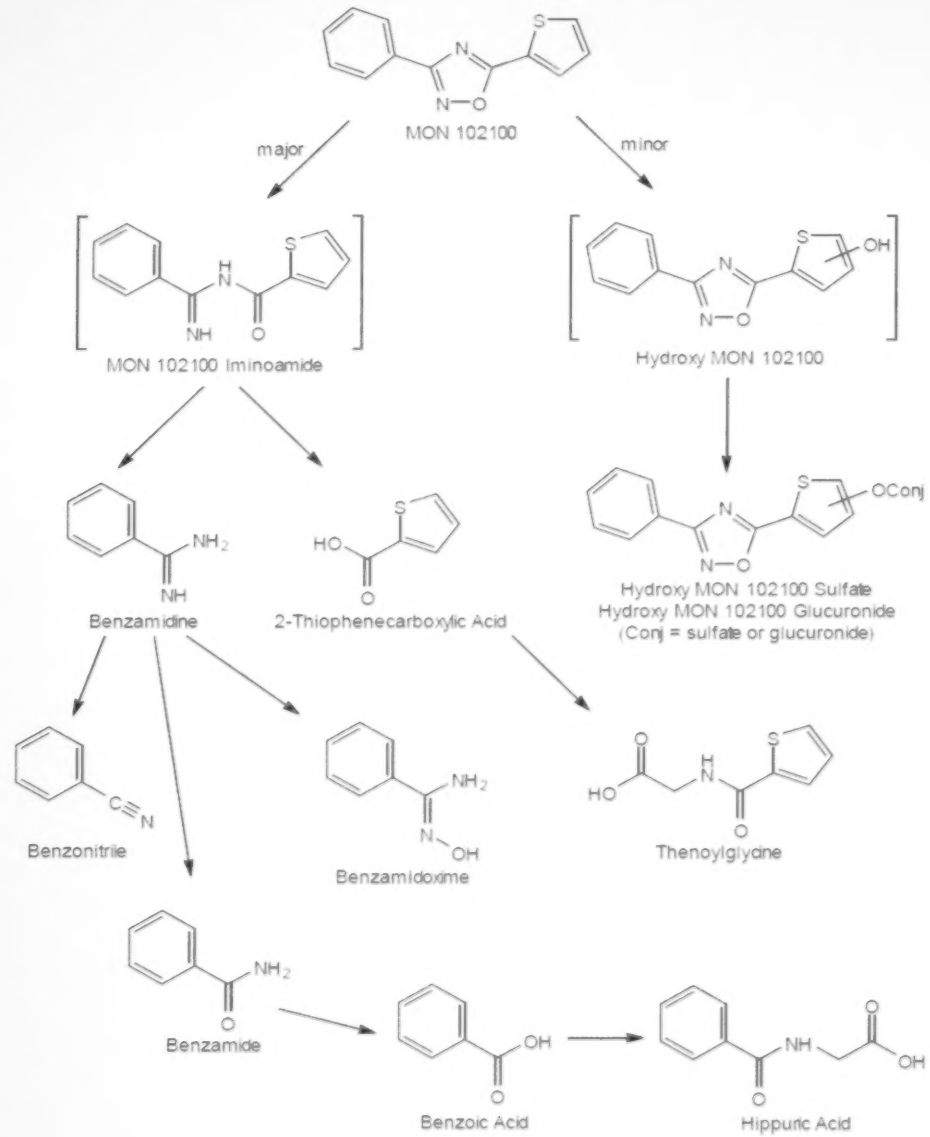
Bile	0,371	< 0,01	0,194	< 0,01
Récupération totale	90,9		86,7	

* Les échantillons de graisses et de muscles n'ont pas été soumis à une extraction ni à une analyse ultérieure, car les RRT étaient inférieurs à 0,001 ppm.
** Pourcentage cumulatif pour l'ensemble du lait recueilli; valeurs en ppm pour le lait du jour 2 seulement.

Métabolites identifiés	Métabolites principaux (> 10 % des RRT)		Métabolites secondaires (< 10 % des RRT)	
Position du radiomarqueur	[oxadiazole-3-^{13}C, phényl-UL-^{14}C]-tioxazafène	[oxadiazole-5-^{13}C, thiophène-2-^{14}C]-tioxazafène	[oxadiazole-3-^{13}C, phényl-UL-^{14}C]-tioxazafène	[oxadiazole-5-^{13}C, thiophène-2-^{14}C]-tioxazafène
Foie	Acide benzoïque; benzamidine	Aucun	Benzamide	Acide 2-thiophène-carboxylique; thénoylglycine
Rein	Benzamide; benzamidine	Thénoylglycine	Acide benzoïque	Acide 2-thiophène-carboxylique
Graisse épiploïque	Benzamidine	Non extrait/ analysé	Tioxazafène; benzonitrile	Non extrait/ analysé
Graisse sous-cutanée	Tioxazafène; benzamidine	Non extrait/ analysé	Benzonitrile	Non extrait/ analysé
Graisse rénale	Benzamidine	Non extrait/ analysé	Benzonitrile	Non extrait/ analysé
Muscle du flanc	Benzamidine	Non extrait/ analysé	Aucun	Non extrait/ analysé
Muscle de la longe	Benzamidine	Non extrait/ analysé	Aucun	Non extrait/ analysé
Lait écrémé (après-midi du jour 2)	Glucuronide d'hydroxy MON 102100; benzamidine	Thénoylglycine	Acide benzoïque; benzamide	Glucuronide d'hydroxy MON 102100
Matières grasses du lait (après-midi du jour 2)	Sulfate d'hydroxy MON 102100	Thénoylglycine; sulfate d'hydroxy MON 102100	Glucuronide d'hydroxy MON 102100	Glucuronide d'hydroxy MON 102100
Lait entier* (après-midi du jour 2)	Glucuronide d'hydroxy MON 102100; sulfate d'hydroxy MON 102100; benzamidine	Thénoylglycine; sulfate d'hydroxy MON 102100	Acide benzoïque; benzamide	Glucuronide d'hydroxy MON 102100
Matières fécales (total des jours 1 à 6)	Benzamidine	Acide 2-thiophène-carboxylique	Acide benzoïque; benzamide	Aucun
Urine (total des jours 1 à 6)	Benzamidine	Thénoylglycine	Acide benzoïque; benzamide; acide hippurique**; benzamidoxime	Acide 2-thiophènecarboxylique

*Calculé par l'auteur de l'étude d'après les résidus présents dans le lait écrémé et les matières grasses du lait.
**Conjugué glycine de l'acide benzoïque.

Voie de métabolisation proposée chez la chèvre



STABILITÉ À L'ENTREPOSAGE AU CONGÉLATEUR	Numéros de l'ARLA 2483116, 2553809
Matrices végétales : Maïs (grain), laitue (feuilles), radis (racine), orange (entière), soja (semences) et lentille (semences). Les données sur la stabilité à l'entreposage au congélateur montrent que les résidus du tioxazafène et le métabolite benzamidine sont stables à environ -20 °C pendant 9 mois dans toutes les matrices végétales, y compris les fractions transformées. Matrices : Lait, reins et graisses des bovins; foie, muscles et œufs des volailles La stabilité du tioxazafène et du métabolite benzamidine a été évaluée dans toutes les matrices choisies. De plus, la stabilité du métabolite 2-thénoylglycine a été évaluée dans le lait, le foie et les reins, et la stabilité du métabolite benzonitrile a été évaluée dans les graisses. Les conditions et la durée d'entreposage ont été choisies de façon à représenter celles qui prévalaient lors de l'entreposage des échantillons de résidus pendant les études d'alimentation chez la volaille (numéro de l'ARLA 2483141) et les bovins (numéro de l'ARLA 2483123). Les données sur la stabilité à l'entreposage au congélateur montrent que les résidus de tioxazafène et du métabolite benzamidine sont stables à -18 °C pendant au moins 7 mois dans le lait, le foie, les reins et les muscles, et pendant au moins 6 mois dans les graisses et les œufs; les résidus du métabolite thénoylglycine sont stables à -18 °C pendant au moins 7 mois dans le lait, le foie et les reins; et les résidus du métabolite benzonitrile sont stables à -18 °C pendant au moins 6 mois dans les graisses.	
ESSAIS SUR LES CULTURES AU CHAMP ET SUR LA DISSIPATION DES RÉSIDUS DANS LE COTON	Numéro de l'ARLA 2483119
Des essais ont été menés en 2013 aux États-Unis, dans les zones de culture de l'ALENA 2 (Caroline du Sud et Géorgie, 2 essais), 4 (Mississippi, Missouri, Louisiane; 3 essais), 6 (Texas; 2 essais), 8 (Texas et Oklahoma; 4 essais), et 10 (Californie; 1 essai), pour un total de 12 essais. Ce dénombrement comprend une paire d'essais répétés. Chaque essai comprenait une parcelle non traitée et deux parcelles adjacentes traitées reflétant un traitement des semences avec une préparation de tioxazafène (MON 102119, contenant 47,3 à 47,8 % p.a.) sous forme de concentré en suspension à 540 g p.a./L, pour 0,96 mg ou 2,07 mg de tioxazafène par semence, respectivement (1 254 g p.a./100 kg de semences et 2 704 g p.a./100 kg de semences, respectivement). Les semences ont été traitées à l'aide d'un appareil modulaire d'enrobage de semences Gustafson pour usage en laboratoire. Tous les traitements comprenaient Acceleron™ (insecticide/fongicide), un colorant et un apprêt de polymère. On a également ajouté du talc et du $CaCO_3$ au traitement pour favoriser le séchage des semences et éviter qu'elles soient collantes. Les semences traitées ont été plantées dans les 94 jours suivant le traitement à une densité de 43 560 à 72 397 semences/acre. Des doses d'application au champ de 0,103 à 0,171 et de 0,223 à 0,370 kg p.a./ha ont été calculées d'après les doses de traitement des semences et les densités de plantation réelles. Les échantillons de semences de coton ont été récoltés 146 à 183 JPP à la main et/ou avec un équipement de cueillette et d'égrenage. Les échantillons ont été égrenés sur place dans les 26 heures suivant la récolte pour produire des échantillons de graines de coton non délintées à partir de tous les essais et des sous-produits de l'égrenage du coton pour les quatre essais de l'Oklahoma et du Texas qui ont été récoltés avec un équipement d'égrenage. Les échantillons de graines non délintées et de sous-produits de l'égrenage servant à évaluer la dissipation ont été récoltés dans les essais 08TX et 09TX (parcelles à forte dose seulement) 7 jours avant la date cible pour la récolte, puis 7 et 14 jours après, c'est-à-dire 146/163, 159/177 et 166/184 JPP. Dans les essais sur la dissipation des résidus, les résidus du métabolite benzamidine qui se trouvaient dans ou sur les sous-produits de l'égrenage du coton se sont généralement dissipés après la date cible pour la récolte. Les résidus de tioxazafène étaient sous la LQ dans ou sur tous les échantillons de sous-produits de l'égrenage du coton, dans les deux essais; par conséquent, la dissipation des résidus n'a pas pu être évaluée. Les résidus du tioxazafène et du métabolite benzamidine étaient sous la LQ dans ou sur tous les échantillons de graines de coton non délintées pour les deux essais; par conséquent, la dissipation des résidus n'a pas pu être évaluée.	

Produit	Dose d'application nominale (mg p.a./semence)	JPP (jours)	Concentrations de résidus (en ppm équivalents de tioxazafène)							
			n	Minimum[#]	Maximum[#]	MPFET*	MPEET*	Médiane*	Moyenne*	Écart-type*
Résidus combinés (tioxazafène + benzamidine)										
Graines de coton non délintées	1	146 à 183	12	< 0,0050	< 0,0050	< 0,0050	< 0,0050	0,005	0,005	Sans objet
	2	146 à 183	12	< 0,0050	< 0,0050	< 0,0050	< 0,0050	0,005	0,005	Sans objet
Sous-produits de l'égrenage du coton	1	151 à 183	4	< 0,0050	< 0,0125	< 0,0052	< 0,0098	0,0064	0,0069	0,0020
	2	151 à 183	4	< 0,0050	< 0,0242	< 0,0055	< 0,0153	0,0102	0,0103	0,0042

LQ = 0,0025 par analyte dans chaque matrice de coton.
Les résidus de tioxazafène sont inférieurs à la LQ sur ou dans tous les échantillons de sous-produits de l'égrenage du coton.
[#] Valeurs fondées sur le nombre total d'échantillons.
* Valeurs fondées sur les moyennes par essai. MPFET = moyenne la plus faible des essais sur le terrain; MPEET = moyenne la plus élevée des essais sur le terraina. Pour le calcul de la MPFET, la MPEET, la médiane, la moyenne et l'écart-type, les valeurs inférieures à la LQ sont présumées égales à la LQ.
n = nombre d'essais au champ distincts.

ESSAIS SUR LES CULTURES AU CHAMP ET SUR LA DISSIPATION DES RÉSIDUS DANS LE MAÏS DE GRANDE CULTURE	Numéro de l'ARLA 2483117

Des essais au champ ont été réalisés en 2012 aux États-Unis dans les zones de culture de l'ALENA 1 (Pennsylvanie; 1 essai), 2 (Caroline du Nord; 1 essai), 5 (Michigan, Indiana, Illinois, Iowa, Missouri, Nebraska, Minnesota et Wisconsin; 15 essais), et 6 (Texas et Oklahoma; 2 essais), pour un total de 19 essais. Ce dénombrement comporte trois paires d'essais répétés.

Chaque essai comportait une parcelle non traitée et trois parcelles traitées voisines reflétant un traitement des semences à 540 g p.a./L sous forme de tioxazafène concentré en suspension (MON 102116, contenant 47,8 % p.a.) à 0,513 à 0,543, 1,022 à 1,065 ou 2,051 à 2,263 mg de tioxazafène par semence (162 à 211, 326 à 411 et 662 à 848 g p.a./100 kg de semences, respectivement). Les semences ont été traitées avec un appareil modulaire d'enrobage de semences Gustafson pour usage en laboratoire. Tous les traitements comprenaient un insecticide/fongicide Acceleron™, un colorant et un apprêt de polymère. Les semences traitées ont été plantées dans les 99 jours suivant le traitement, à une densité de 24 248 à 35 545 semences/A. Des doses d'application au champ de 0,031 à 0,046, 0,068 à 0,093 et 0,132 à 0,189 kg p.a./ha ont été calculées d'après les doses de traitement des semences et la densité d'ensemencement réelles. Des échantillons de fourrage vert ont été récoltés 86 à 117 JPP et des échantillons de grains et de fourrage sec ont été récoltés 113 à 165 JPP. Les échantillons destinés à l'évaluation de la dissipation des résidus ont été récoltés pour les essais 09IA et 15NE (parcelles à dose élevée seulement) 7 jours avant la date cible pour la récolte (toutes les matrices), puis 7 à 14 jours (fourrage vert) ou 14 et 28 jours (grain et fourrage sec) après la date cible pour la récolte : 104/95, 118/109, 125/116 JPP pour le fourrage vert et 139/145, 160/166 et 174/180 JPP pour le grain et le fourrage sec.

Dans les essais sur la dissipation des résidus, les résidus dans le fourrage vert se sont dissipés, car les échantillons du premier intervalle de récolte contenaient une quantité de résidus de tioxazafène très proche de la LQ seulement dans l'essai 09IA. Les résidus des deux analytes étaient inférieurs à la LQ sur ou dans tous les autres échantillons des essais; par conséquent, la dissipation des résidus n'a pas pu être évaluée.

Produit	Dose d'application nominale (mg p.a./semence)	JPP (jours)	Niveaux de résidus (équivalents en ppm de tioxazafène)							
			n	Minimum#	Maximum#	MPFET*	MPEET*	Médiane*	Moyenne*	Écart-type*
Résidus combinés (tioxazafène + benzamidine)										
Fourrage vert de maïs de grande culture	0,5	86 à 117	19	< 0,0050	< 0,0050	< 0,0050	< 0,0050	0,0050	0,005	Sans objet
	1		19	< 0,0050	< 0,0083	< 0,0050	< 0,0081	0,0050	0,0052	0,0007
	2		19	< 0,0050	< 0,0114	< 0,0050	< 0,0105	0,0050	0,0053	0,0013
Grain de maïs de grande culture	0,5	113 à 165	19	< 0,0050	< 0,0050	< 0,0050	< 0,0050	0,0050	0,005	Sans objet
	1		19	< 0,0050	< 0,0050	< 0,0050	< 0,0050	0,0050	0,005	Sans objet
	2		19	< 0,0050	< 0,0050	< 0,0050	< 0,0050	0,0050	0,005	Sans objet
Fourrage sec de maïs de grande culture	0,5	115 à 165	19	< 0,0050	< 0,0204	< 0,0050	< 0,0148	0,0050	0,0057	0,0022
	1		19	< 0,0050	0,0144	< 0,0050	< 0,0130	0,0050	0,0062	0,0021
	2		19	< 0,0050	< 0,0217	< 0,0050	< 0,0135	0,0050	0,0067	0,0027

LQ = 0,0025 par analyte dans chaque matrice de maïs de grande culture.
# Valeurs fondées sur le nombre total d'échantillons.
* Valeurs fondées sur les moyennes par essai. MPFET = moyenne la plus faible des essais sur le terrain; MPEET = moyenne la plus élevée des essais sur le terrain. Pour le calcul de la MPFET, la MPEET, la médiane, la moyenne et l'écart-type, les valeurs inférieures à la LQ sont présumées égales à la LQ.
n = nombre d'essais au champ distincts.

ESSAIS SUR LES CULTURES AU CHAMP ET SUR LA DISSIPATION DES RÉSIDUS DANS LE SOJA — Numéro de l'ARLA 2483118

Des essais au champ ont été menés en 2013 aux États-Unis dans les zones de culture de l'ALENA 2 (Caroline du Nord et Caroline du Sud; 2 essais), 4 (Arkansas, Missouri, Mississippi, Louisiane; 4 essais) et 5 (Michigan, Indiana, Illinois, Iowa, Missouri, Nebraska, Minnesota et Wisconsin; 14 essais), pour un total de 20 essais. Ce dénombrement comprend deux paires d'essais répétés.

Chaque essai comprenait une parcelle non traitée et deux parcelles traitées voisines reflétant un traitement des semences avec 540 g p.a./L de tioxazafène en concentré en suspension (MON 102119, contenant 47,3 % p.a.) à 0,457 à 0,568 ou 0,880 à 1,09 mg de tioxazafène par semence (274 à 413 g p.a./100 kg de semences et 527 à 674 g p.a./100 kg de semences, respectivement). Les semences ont été traitées au moyen d'un appareil Gustafson modulaire. Tous les traitements comprenaient l'insecticide/fongicide Acceleron™, un colorant et un apprêt de polymère. Les semences traitées ont été plantées dans les 101 jours suivant le traitement à une densité 88 348 à 209 836 semences/acre. Les doses d'application au champ de 0,148 à 0,258 et 0,192 à 0,473 kg p.a./ha ont été calculées d'après les doses de traitement des semences et les densités d'ensemencement réelles. Des échantillons de fourrage, de foin et de semences de soja ont été récoltés 39 à 78 jours, 46 à 86 jours et 111 à 176 JPP, respectivement. Les échantillons de foin ont séché sur le terrain pendant 10 jours au maximum. Des échantillons destinés à l'évaluation de la dissipation ont été récoltés dans les essais 12IA et 17NE (parcelles à dose élevée seulement) 7 jours avant, puis 7 et 14 jours après la date cible pour la récolte du fourrage vert et du foin, et 7, 14 et 21 jours après la date cible pour la récolte des semences : 49, 62/64 et 70 JPP pour le fourrage vert; 56, 70 et 76/77 JPP pour le foin; et 129/148, 136/155 et 143/162 JPP pour les semences.

Dans les essais de dissipation, les concentrations de résidus de tioxazafène et du métabolite benzamidine étaient inversement proportionnelles au délai d'attente avant la récolte dans le cas du fourrage et du foin. Dans les semences, les résidus de tioxazafène étaient inférieurs à la LQ dans ou sur tous les échantillons, et les résidus du métabolite benzamidine sont généralement restés stables à tous les délais d'attente avant la récolte.

Produit	Dose d'application nominale (g p.a./100 kg de semences) (mg p.a./semence)	JPP (jours)	Concentrations de résidus (équivalents en ppm de tioxazafène)							
			n	Minimum#	Maximum#	MPFET*	MPEET*	Médiane*	Moyenne*	Écart-type*
Résidus combinés (tioxazafène + benzamidine)										
Fourrage de soja	0,5	39 à 78	20	0,0077	0,1123	0,0088	0,0780	0,0323	0,0335	0,0205
	1		20	< 0,0090	0,0965	< 0,0095	0,0904	0,0418	0,0377	0,0215
Foin de soja	0,5	46 à 86	20	0,0240	0,2393	0,0263	0,1687	0,0735	0,0753	0,0365
	1		20	0,0254	0,2026	0,0316	0,1977	0,0891	0,0941	0,0450
Graines de soja	0,5	111 à 176	20	< 0,0050	< 0,0351	< 0,0059	< 0,0306	0,0127	0,0136	0,0061
	1		20	< 0,0072	< 0,0476	< 0,0080	< 0,0474	0,0193	0,0205	0,0096

LQ = 0,0025 par analyte dans chaque matrice de soja.
# Valeurs fondées sur le nombre total d'échantillons.
* Valeurs fondées sur les moyennes par essai. MPFET = moyenne la plus faible des essais sur le terrain; MPEET = moyenne la plus élevée des essais sur le terrain. Pour le calcul de la MPFET, la MPEET, la médiane, la moyenne et l'écart-type, les valeurs inférieures à la LQ sont présumées égales à la LQ.
n = nombre d'essais au champ distincts.

DONNÉES SUR LES RÉSIDUS DANS DES CULTURES DE ROTATION	Numéro de l'ARLA 2483183

Deux essais (deux pour chacune des cultures de radis, laitue, blé et sorgho) ont été menés pendant la saison de végétation 2013 dans les zones de culture de l'ALENA 2 (Caroline du Nord) et 10 (Californie).

Chaque essai comprenait trois parcelles non traitées et trois parcelles traitées pour chacun des délais cibles avant la plantation (DAP) de 30, 120 et 365 jours, reflétant un traitement des semences avec une préparation de tioxazafène sous forme de concentré en suspension (SC) de 573 g p.a./L (MON 102119, contenant 47,3 % p.a.) sur une culture principale (soja) à une dose de 0,568 mg de tioxazafène par semence. Les semences ont été traitées à l'aide d'un dispositif modulaire. Tous les traitements comprenaient l'insecticide/fongicide Acceleron™. Les semences traitées ont été plantées à une densité de 191 090 à 247 940 semences/acre. Les doses d'application au champ de 0,293 à 0,348 kg p.a./ha ont été calculées d'après les doses de traitement des semences et les densités d'ensemencement réelles. Le sol était constitué de sable loameux. La principale culture (soja) a été récoltée par motoculteur, par fauchage, à la main, par discage ou par fauchage et discage. Les cultures de rotation de laitue et de radis ont été plantées avec des DAP de 29 à 30, 117 à 124 et 364 jours. Les cultures de rotation de sorgho ont été plantées avec des DAP de 29 à 30 et 365 jours, et les cultures de rotation de blé ont été plantées avec un DAP de 124 jours. Des échantillons de feuilles de laitue ont été récoltés 52 à 117 JPP et des échantillons de radis (feuilles et racines) ont été récoltés 35 à 106 JPP. Des échantillons de fourrage vert, de grains et de fourrage sec de sorgho ont été récoltés 78 à 118, 103 à 151 et 107 à 151 JPP, respectivement. Des échantillons de fourrage vert, de foin, de grain et de paille de blé ont été récoltés 133 à 202, 161 à 224 et 202 à 249 JPP, respectivement. Les échantillons de fourrage sec de sorgho et de foin de blé ont séché sur le terrain 0 à 4 et 5 à 7 jours respectivement, après la récolte.

Comme on n'a pas observé de résidus quantifiables dans les échantillons de culture de rotation aux DAP de 117 à 124 jours, les échantillons de 364/365 jours n'ont pas été analysés.

Produit	Dose d'application totale (g p.a./ha)	JPP (jours)	Concentrations de résidus (équivalents en ppm de tioxazafène)							
			n	Minimum#	Maximum#	MPFET*	MPEET*	Médiane*	Moyenne*	Écart-type*
Résidus combinés (tioxazafène + benzamidine)										
Laitue, feuilles	0,293 à 0,327	29 à 30	2	< 0,0050	< 0,0085	< 0,0050	< 0,0068	0,0059	0,0059	Sans objet
	0,293 à 0,348	117 à 124	2	< 0,0050	< 0,0050	< 0,0050	< 0,0050	0,0050	0,0050	Sans objet

Radis, feuilles	0,293 à 0,327	29 à 30	2	< 0,0050	< 0,0067	< 0,0053	< 0,0063[2]	0,0058	0,0058	Sans objet
	0,293 à 0,348	117 à 124	2	< 0,0050	< 0,0050	< 0,0050	< 0,0050	0,0050	0,0050	Sans objet
Radis, racine	0,293 à 0,327	29 à 30	2	< 0,0050	< 0,0050	< 0,0050	< 0,0050	0,0050	0,0050	Sans objet
	0,293 à 0,348	117 à 124	2	< 0,0050	< 0,0050	< 0,0050	< 0,0050	0,0050	0,0050	Sans objet
Sorgho, fourrage vert	0,293 à 0,348	29 à 30	2	< 0,0050	< 0,0050	< 0,0050	< 0,0050	0,0050	0,0050	Sans objet
Sorgho (grain)	0,293 à 0,348	29 à 30	2	< 0,0050	< 0,0050	< 0,0050	< 0,0050	0,0050	0,0050	Sans objet
Sorgho, fourrage sec	0,293 à 0,348	29 à 30	2	< 0,0050	< 0,0050	< 0,0050	< 0,0050	0,0050	0,0050	Sans objet
Blé, fourrage vert	0,293 à 0,348	124	2	< 0,0050	< 0,0050	< 0,0050	< 0,0050	0,0050	0,0050	Sans objet
Blé, foin	0,293 à 0,348	124	2	< 0,0050	< 0,0050	< 0,0050	< 0,0050	0,0050	0,0050	Sans objet
Blé, grain	0,293 à 0,348	124	2	< 0,0050	< 0,0050	< 0,0050	< 0,0050	0,0050	0,0050	Sans objet
Blé, paille	0,293 à 0,348	124	2	< 0,0050	< 0,0050	< 0,0050	< 0,0050	0,0050	0,0050	Sans objet

LQ = 0,0025 ppm par analyte dans toutes les matrices.

[#] Valeurs fondées sur le nombre total d'échantillons.

[*] Valeurs fondées sur les moyennes par essai. MPFET = moyenne la plus faible des essais sur le terrain; MPEET = moyenne la plus élevée des essais sur le terrain. Pour le calcul de la MPFET, la MPEET, la médiane, la moyenne et l'écart-type, les valeurs inférieures à la LQ sont présumées égales à la LQ.

n : nombre d'essais au champ.

[1] Dans les échantillons en double de feuilles de laitue (DAP de 29 et 30 jours) récoltés au cours de l'essai 01CN, les résidus de tioxazafène étaient de 0,0025 ppm (LQ) et les résidus de benzamidine étaient inférieurs à 0,0025 ppm (< LQ) dans un échantillon, et dans l'autre échantillon les résidus de tioxazafène étaient de 0,0060 ppm et les résidus du métabolite benzamidine étaient inférieurs à 0,0025 ppm (< LQ). Les résidus de chaque analyte étaient inférieurs à 0,0025 ppm (< LQ) dans les échantillons de feuilles de laitue en double (DAP de 29 et 30 jours) de l'essai 02CA.

[2] Dans les échantillons en double de feuilles de radis (DAP de 29 et 30 jours) récoltés au cours de l'essai 01CN, les résidus de tioxazafène et du métabolite benzamidine étaient inférieurs à 0,0025 ppm chacun dans un échantillon, et dans l'autre échantillon les résidus de tioxazafène étaient inférieurs à 0,0025 (< LQ) et les résidus du métabolite benzamidine étaient de 0,0030 ppm. Dans les échantillons en double de feuilles de radis (DAP de 29 et 30 jours) récoltes au cours de l'essai 02CA, les résidus de tioxazafène étaient inférieurs à 0,0025 ppm (< LQ) dans les deux échantillons et les résidus du métabolite benzamidine étaient de 0,0042 ppm dans un échantillon et de 0,0033 ppm dans l'autre.

Selon les résultats de l'étude sur l'accumulation au champ, un délai avant la plantation de 30 jours est nécessaire pour toutes les cultures, sauf les cultures de maïs et de soja figurant sur l'étiquette.

PRODUITS TRANSFORMÉS DESTINÉS À LA CONSOMMATION HUMAINE OU ANIMALE – COTON	Numéro de l'ARLA 2483119
Site d'essai	Des essais au champ ont été menés en 2013 aux États-Unis dans les zones de culture de l'ALENA 2 (Caroline du Sud et Géorgie; 2 essais), 4 (Mississippi, Missouri, Louisiane; 3 essais), 6 (Texas; 2 essais), 8 (Texas et Oklahoma; 4 essais) et 10 (Californie; 1 essai) pour un total de 12. Ce dénombrement comprend une paire d'essais répétés.
Traitement	Traitement des semences
Doses	Dans chaque site, trois parcelles ont été préparées : traitement 1 (témoin), traitement 2 (dose nominale de 1,0 mg p.a./semence) et traitement 3 (dose nominale de 2,0 mg p.a./semence).
Préparation commerciale	Concentré en suspension MON 102119 (47,3 à 47,8 % p.a.)
Délai d'attente avant la récolte	L'ensemble des parcelles de traitement 1 et de traitement 3 ont été récoltées pour fournir des échantillons de graines en vrac pour transformation. Des échantillons de graines de coton ont été récoltés 146 à 183 JPP à la main ou avec un équipement de cueillette et de décorticage. Les échantillons ont été égrenés sur place dans les 26 heures suivant la récolte pour produire des échantillons de graines de coton non délintées pour tous les essais.
Produit transformé	Après analyse des échantillons de graines de coton non délintées des essais au champ (à l'exception des échantillons en vrac) provenant de l'ensemble des sites, on a déterminé que la transformation n'était pas nécessaire parce qu'aucun des échantillons de graines de coton non délintées ne comportait de résidus quantifiables (< 0,0025 ppm par analyte) de tioxazafène ou de benzamidine (équivalents de tioxazafène).

PRODUITS TRANSFORMÉS DESTINÉS À LA CONSOMMATION HUMAINE OU ANIMALE – MAÏS DE GRANDE CULTURE	Numéro de l'ARLA 2483117
Site d'essai	Des échantillons de grains en vrac provenant du traitement 1 (témoin) et du traitement 4 (dose nominale de 2,0 mg p.a./semence) de l'étude sur le maïs de grande culture ont été utilisés pour la transformation. On a créé des parcelles plus grandes pour ces traitements dans deux sites (10IA et 16NE) du programme d'essai sur les résidus au champ afin de produire suffisamment de grains pour la transformation. Cependant, avant la récolte on a déterminé qu'il n'y aurait pas assez de grains provenant de ces deux sites pour la transformation. Le protocole a donc été modifié et, après la récolte normale, tout le grain (vrac) disponible a été récolté des parcelles de traitement 1 (témoin) et de traitement 4 à chaque site. Les grains (vrac) de plusieurs sites ont été regroupés pour produire l'échantillon de transformation 1 (04IN, 09IA, 11IA et 16NE; 225,0 kg) et l'échantillon de transformation 2 (20WI, 03MI et 13IA, 264,9 kg), de même que les échantillons témoins correspondants (406,4 kg et 235,9 kg).
Traitement	Traitement des semences
Doses	2,0 mg p.a./semence (nominale)
Préparation commerciale	Concentré en suspension MON 102116 (48,7 % p/p p.a.)
Délai d'attente avant la récolte	126 à 174 JPP

Produit transformé	Le produit alimentaire brut à base de grains de maïs a été transformé en gruau, en tourteau, en farine et en huile (raffinée blanchie et désodorisée) par mouture sèche et en amidon et en huile raffinée, blanchie et désodorisée par mouture humide. Étant donné que les résidus de tioxazafène et du métabolite benzamidine (déterminés en équivalents du tioxazafène) étaient inférieurs à la LQ (< 0,0025 ppm par analyte), aussi bien dans les produits alimentaires bruts à base de grains de maïs que dans les fractions transformées (gruau, tourteau, farine, huile raffinée, blanchie et désodorisée et amidon), les facteurs de transformation n'ont pas pu être déterminés.
PRODUITS TRANSFORMÉS DESTINÉS À LA CONSOMMATION HUMAINE OU ANIMALE – SOJA	Numéro de l'ARLA 2483118
Site d'essai	Les échantillons de graines en vrac du traitement 1 (témoin) et du traitement 3 (dose nominale de 1,0 mg p.a./semence) de l'étude au champ sur le soja comportant les résidus les plus élevés (06LA, zone de culture de l'ALENA 4 et 10IL, zone de culture de l'ALENA 5) ont été utilisés pour la transformation.
Traitement	Traitement des semences
Doses	1,0 mg p.a./semence (nominale)
Préparation commerciale	Concentré en suspension MON 102119 (47,3 % p/p p.a.)
Délai d'attente avant la récolte	128 JPP au site 06LA et 113 JPP au site 10IL
Produit transformé	Les produits alimentaires bruts à base de graines de soja ont été transformés en tourteau, en tourteau grillé, en huile brute, en lécithine brute, en huile démucilaginée et en huile raffinée, blanchie et désodorisée. Les facteurs de transformation pour le tioxazafène n'ont pas pu être déterminés, car les résidus de tioxazafène étaient inférieurs à la LQ (< 0,0025 ppm) dans tous les échantillons de produits alimentaires bruts à base de graines de soja et de fractions transformées. Les résidus du métabolite benzamidine étaient concentrés uniquement dans le tourteau (facteur de transformation médian = 1,4) et le tourteau grillé (facteur de transformation médian = 1,6).

ALIMENTATION DU BÉTAIL – Bovins laitiers	Numéro de l'ARLA 2483123

Dix-huit vaches laitières Holstein (*Bos taurus*) ont reçu par voie orale (capsules de gélatine) du tioxazafène (MON 102100) pendant 28 jours consécutifs. Les doses (en moyenne) étaient de 0, 0,12, 0,60, 3,00 et 12,01 mg/kg d'aliments (matières sèches) (ppm). Les doses de 0,12, 0,60, 3,00 et 12,01 ppm représentent 1,2×, 6×, 30× et 120×, respectivement, la charge alimentaire estimée pour les bovins. Trois animaux ont été placés dans chacun des groupes témoins (groupes expérimentaux 1×, 6× et 30×), et six animaux ont été placés dans le groupe 120×, dont trois ont été sélectionnés pour la phase de dépuration. Pour la phase de dépuration de 10 jours, des échantillons de lait ont été recueillis aux jours 30, 33 et 37 de l'étude, et des échantillons de tissus ont été prélevés aux jours 31, 34 et 38 de l'étude.

Les résidus de tioxazafène étaient inférieurs à la LQ (< 0,01 ppm) dans le lait entier, le lait écrémé et les échantillons de crème recueillis aux jours 22, 25 et 28 pour les doses administrées par les aliments de 3,00 et 12,01 ppm. Les facteurs de concentration n'ont donc pas pu être déterminés pour le tioxazafène dans le lait écrémé et la crème. Les résidus de benzamidine et de 2-thénoylglycine ne se sont pas concentrés dans les échantillons de lait écrémé ni de crème, les facteurs de concentration allant de 1,0 à 1,2×.

À la fin de la phase de dépuration, les résidus de chacun des analytes n'étaient pas quantifiables sur ou dans chacune des matrices de bovins.

Les charges alimentaires estimées ont été calculées à l'aide d'une feuille de calcul Excel : 0,0009 ppm pour les bovins de boucherie, 0,1 ppm pour les bovins laitiers et 0,007 ppm pour les porcs.

Les résidus prévus (tioxazafène + benzamidine; résidus définis pour l'application de la loi et l'évaluation des risques) ont été calculés d'après la concentration maximale de résidus à la dose alimentaire de 12,01 ppm :

- [coefficient de transfert (concentration maximale de résidus ÷ dose)] × [charge alimentaire]

Produit	Dose dans les aliments États-Unis (ppm)	Concentration maximale des résidus (équivalents de tioxazafène; ppm)				Charge alimentaire (ppm)	Résidus prévus (tioxazafène + benzamidine; ppm)	
							Application de la loi + évaluation des risques	
		Tioxazafène	Benzamidine	2-thénoylglycine	Benzonitrile		Bovins laitiers	Porcs
Lait entier	12,01	< 0,01	0,1060	0,0304	Sans objet	0,1 [bovins laitiers]; 0,007 [porcs]	$9,7 \times 10^{-4}$	Sans objet
Lait écrémé		< 0,01	0,0921	0,0216	Sans objet		$8,5 \times 10^{-4}$	
Crème		< 0,01	0,0837	0,0168	Sans objet		$7,8 \times 10^{-4}$	
Gras		< 0,01	0,0495	Sans objet	< 0,025		5×10^{-4}	$3,5 \times 10^{-5}$
Foie		< 0,01	0,163	< 0,06	Sans objet		$1,4 \times 10^{-3}$	$1,0 \times 10^{-4}$
Rein		< 0,01	0,194	0,117	Sans objet		$1,7 \times 10^{-3}$	$1,2 \times 10^{-4}$
Muscles		< 0,01	0,0410	Sans objet	Sans objet		$4,2 \times 10^{-4}$	$2,9 \times 10^{-5}$
Lait entier	3,00	Sans objet	0,0350	< 0,01	Sans objet			
Lait écrémé		Sans objet	0,0283	< 0,01	Sans objet			
Crème		Sans objet	0,0257	< 0,01	Sans objet			
Gras		Sans objet	0,0179	Sans objet	Sans objet			
Foie		Sans objet	0,0541	Sans objet	Sans objet			

Rein		Sans objet	0,0668	0,0484	Sans objet		
Muscles		Sans objet	0,0141	Sans objet	Sans objet		
Lait entier	0,60	Sans objet	< 0,01	Sans objet	Sans objet		
Lait écrémé		Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet		
Crème		Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet		
Gras		Sans objet	0,0114	Sans objet	Sans objet		
Foie		Sans objet	0,0185	Sans objet	Sans objet		
Rein		Sans objet	0,0177	< 0,025	Sans objet		
Muscles		Sans objet	< 0,01	Sans objet	Sans objet		
Lait entier	0,12	Sans objet	< 0,01	Sans objet	Sans objet		
Lait écrémé		Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet		
Crème		Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet		
Gras		Sans objet	< 0,01	Sans objet	Sans objet		
Foie		Sans objet	< 0,01	Sans objet	Sans objet		
Rein		Sans objet	< 0,01	< 0,025	Sans objet		
Muscles		Sans objet	< 0,01	Sans objet	Sans objet		

Sans objet = sans objet (non analysé).

Remarque : Les résidus du métabolite benzonitrile ont été analysés seulement dans les graisses, et les résidus du métabolite 2-thénoylglycine ont été analysés seulement dans le lait, les reins et le foie, en raison des résultats de l'étude du métabolisme chez la chèvre (numéro de l'ARLA 2483529).

ALIMENTATION DU BÉTAIL – Poules pondeuses	Numéro de l'ARLA 2483141

Soixante-douze poules Leghorn blanche (*Gallus gallus domesticus*) ont reçu du tioxazafène par voie orale sous forme de capsules de gélatine pendant 28 jours consécutifs. Les doses (en moyenne) étaient de 0, 0,81, 4,0, 20,8 et 79,1 mg/kg d'aliments (matières sèches) (ppm). Les doses de 0,81, 4,0, 20,8 et 79,1 ppm représentent 101×, 500×, 2 600× et 9 888×, respectivement, la charge alimentaire estimée chez la volaille. Pour la phase de dépuration, les oiseaux du groupe 101× ont été sacrifiés aux jours 31, 34 et 38 de l'étude.

Les résidus de tioxazafène et du métabolite benzamidine se sont concentrés dans les jaunes d'œufs (2,9 à 3,6× et 2,6 à 3,1×, respectivement), par comparaison avec les œufs entiers. On n'a trouvé aucun résidu quantifiable de chacun des analytes dans les blancs d'œufs; les facteurs de concentration n'ont donc pas pu être déterminés.

À la fin de la phase de dépuration, seuls les résidus du métabolite benzamidine étaient quantifiables, et seulement dans le foie (0,0649 ppm).

Les résidus prévus (tioxazafène + benzamidine; résidus définis pour l'application de la loi et l'évaluation des risques) ont été calculés d'après les concentrations maximales de résidus à la dose alimentaire de 79,1 ppm :

- [coefficient de transfert (concentration maximale de résidus ÷ dose)] × [charge alimentaire]

Produit	Dose alimentaire (ppm)	Concentration maximale des résidus (équivalents de tioxazafène; ppm)			Charge alimentaire (ppm)	Résidus prévus (tioxazafène + benzamidine; ppm)
		Tioxazafène	Benzamidine	Benzonitrile		Application de la loi + évaluation des risques
Œuf entier	79,1	0,0239	0,0273	Sans objet	0,008	$5,0 \times 10^{-6}$
Jaune d'œuf		0,0726	0,0738	Sans objet		$1,4 \times 10^{-5}$
Blanc d'œuf		< 0,01	< 0,01	Sans objet		$2,0 \times 10^{-6}$
Gras		0,3618	< 0,01	0,0645		$3,8 \times 10^{-5}$

Foie		< 0,01	1,030	Sans objet	$1,0 \times 10^{-4}$
Muscles		< 0,01	0,0177	Sans objet	$2,8 \times 10^{-5}$
Œuf entier		< 0,01	0,0111	Sans objet	
Jaune d'œuf	20,8	0,0137	0,0248	Sans objet	
Blanc d'œuf		Sans objet	Sans objet	Sans objet	
Gras		0,0519	Sans objet	< 0,025	
Foie		< 0,01	0,0787	Sans objet	
Muscles		Sans objet	< 0,01	Sans objet	
Œuf entier		Sans objet	< 0,01	Sans objet	
Jaune d'œuf	4,0	Sans objet	Sans objet	Sans objet	
Blanc d'œuf		Sans objet	Sans objet	Sans objet	
Gras		0,0106	Sans objet	< 0,025	
Foie		< 0,01	0,0148	Sans objet	
Muscles		Sans objet	< 0,01	Sans objet	
Œuf entier		Sans objet	Sans objet	Sans objet	
Jaune d'œuf	0,81	Sans objet	Sans objet	Sans objet	
Blanc d'œuf		Sans objet	Sans objet	Sans objet	
Gras		< 0,01	Sans objet	< 0,025	
Foie		< 0,01	< 0,01	Sans objet	
Muscles		Sans objet	< 0,01	Sans objet	

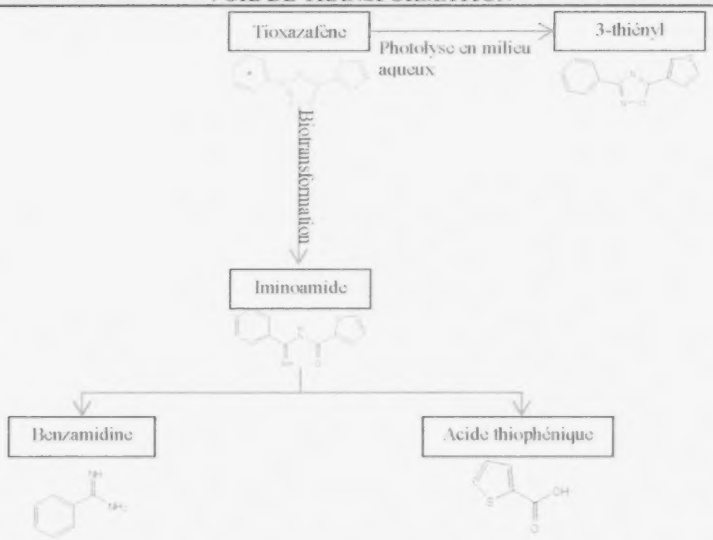
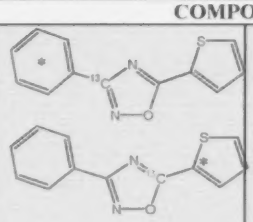
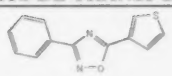
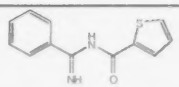
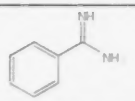
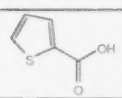
Sans objet = sans objet (non analysé)
Remarque : Les résidus du métabolite benzonitrile ont été analysés seulement dans les graisses en raison des résultats de l'étude du métabolisme chez la poule (numéro de l'ARLA 2483141).

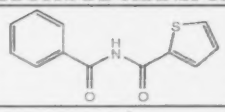
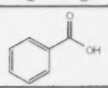
Tableau 7 Aperçu de la chimie des résidus dans les aliments dans des études sur le métabolisme et l'évaluation des risques

ÉTUDES CHEZ LES VÉGÉTAUX	
DÉFINITION DES RÉSIDUS AUX FINS DE L'APPLICATION DE LA LOI Cultures principales (traitement des semences: maïs, coton et soja) Cultures de rotation	Tioxazafène et métabolite benzamidine
DÉFINITION DES RÉSIDUS AUX FINS DE L'ÉVALUATION DES RISQUES Cultures principales Cultures de rotation	Tioxazafène et métabolite benzamidine
PROFIL MÉTABOLIQUE DANS DIVERSES CULTURES	Le profil dans diverses cultures ne peut pas être déterminé parce que seules des cultures d'oléagineux (coton et soja) et une culture céréalière (maïs) ont été étudiées.
ÉTUDES CHEZ LES ANIMAUX	
ANIMAUX	Ruminants et volaille
DÉFINITION DES RÉSIDUS AUX FINS DE L'APPLICATION DE LA LOI	Tioxazafène et métabolite benzamidine
DÉFINITION DES RÉSIDUS AUX FINS DE L'ÉVALUATION DES RISQUES	Tioxazafène et métabolite benzamidine
PROFIL MÉTABOLIQUE CHEZ LES ANIMAUX (chèvre, poule, rat)	Profil métabolique semblable chez la chèvre, le rat et la poule
RÉSIDUS LIPOSOLUBLES	Oui

RISQUE ALIMENTAIRE LIÉ À LA CONSOMMATION D'ALIMENTS ET D'EAU			
	POPULATION	ESTIMATION DU RISQUE % DE LA DOSE JOURNALIÈRE ADMISSIBLE	
		Aliments seulement	Aliments et eau
Évaluation de base des risques d'effets autres que le cancer liés à l'exposition chronique par le régime alimentaire Dose journalière admissible = 0,05 mg/kg p.c./j Dose chronique estimée découlant de la consommation d'eau potable = 0,12 µg/L	Tous les nourrissons de moins de 1 an	0,8	0,8
	Enfants de 1 et 2 ans	2,1	2,2
	Enfants de 3 à 5 ans	1,3	1,3
	Enfants de 6 à 12 ans	0,8	0,8
	Adolescents de 13 à 19 ans	0,4	0,4
	Adultes de 20 à 49 ans	0,3	0,3
	Adultes de 50 ans et plus	0,2	0,3
	Femmes de 13 à 49 ans	0,3	0,3
	Population totale	0,4	0,4
	POPULATION	ESTIMATION DU RISQUE % DE LA DARf	
		Aliments seulement	Aliments et eau
Évaluation de base de l'exposition aiguë par le régime alimentaire, 95^{e} centile DARf = 0,8 mg/kg p.c. Dose chronique estimée découlant de la consommation d'eau potable = 1,1 µg/L	Tous les nourrissons de moins de 1 an	0,17	0,18
	Enfants de 1 et 2 ans	0,28	0,28
	Enfants de 3 à 5 ans	0,17	0,17
	Enfants de 6 à 12 ans	0,10	0,11
	Jeunes de 13 à 19 ans	0,06	0,06
	Adultes de 20 à 49 ans	0,04	0,05
	Adultes de 50 ans et plus	0,04	0,04
	Femmes de 13 à 49 ans	0,04	0,05
	Population totale	0,08	0,09
Évaluation de base du risque de cancer lié à l'exposition chronique par le régime alimentaire ERU = $3,41 \times 10^{-3}$ $(mg/kg\ p.c./j)^{-1}$ Dose chronique estimée découlant de la consommation d'eau potable = 0,12 µg/L	POPULATION	ESTIMATION DU RISQUE DE CANCER À VIE	
		Aliments seulement	Aliments et eau
	Population totale	7×10^{-7}	7×10^{-7}

Tableau 8 Voie de transformation et produits de transformation dans les études sur le devenir dans l'environnement

Code et nom chimique	Structure chimique	Étude	% max. RA[1] (jour)	% RA[1] à la fin de l'étude (durée de l'étude)[2]
VOIE DE TRANSFORMATION				
				
COMPOSÉ D'ORIGINE				
MON 102100 **Tioxazafène** (3-phényl-5-(2-thiényl)-1,2,4-oxadiazole) CAS : 330459-31-9				
PRODUITS DE TRANSFORMATION PRINCIPAUX (> 10 % de la DA)				
MON 102130 (3-thiényl 102100) 3-phényl-5-(3-thiényl)-1,2,4-oxadiazole		Photolyse dans le sol	3,0 (15)	3,0 (15)
		Photolyse en milieu aqueux	95,2 (0,42)	91,9 (1)
Iminoamide de MON 102100 [*N*-(iminophénylméthyl)-2-thiophènecarboxamide]		Sol anaérobie	8,9 (29)	2 (120)
		Milieu aquatique aérobie	40 (7)	nd (129)
		Milieu aquatique anaérobie	41,3 (7)	nd (129)
Benzamidine CAS : 618-39-3		Sol anaérobie	27,7 (90)	25,7 (120)
		Milieu aquatique aérobie	35,5 (14)	10,1 (129)
		Milieu aquatique anaérobie	65,8 (14)	30,3 (127)
		Études au champ (ppm)	0,0117 (92)	0,0015 (388)
Acide thiophénique [acide 2-thiophènecarboxylique]		Sol anaérobie	13,6 (59)	nd (120)
		Milieu aquatique aérobie	28,6 (14)	nd (59+)
		Milieu aquatique anaérobie	5,1 (7)	2,2 (28)
Résidus non extraits		Sol aérobie	–	51,8 (121)
		Sol anaérobie	–	57,3 (120)
		Milieu aquatique aérobie	–	69,0 (129)
		Milieu aquatique anaérobie	–	67,3 (127)

Code et nom chimique	Structure chimique	Étude	% max. RA[1] (jour)	% RA[1] à la fin de l'étude (durée de l'étude)[2]
CO_2		Sol aérobie	–	19,7 (121)
		Sol anaérobie	–	13 (120)
		Milieu aquatique aérobie	–	73,1 (129)
PRODUITS DE TRANSFORMATION MINEURS (< 10 % de la DA)				
Imide de MON 102100 [*N*-benzoyl-2-thiophènecarboxamide]		Sol aérobie	0,3 (83)	nd (123)
		Sol anaérobie	0,9 (90)	0,7 (120)
		Milieu aquatique aérobie	1 (7)	nd (30)
		Milieu aquatique anaérobie	2,4 (14)	1,7 (28)
Acide benzoïque		Sol anaérobie	0,5 (59; 90)	nd (120)

nd = non détecté

[1] % RA : pourcentage de la radioactivité appliquée

[2] À la fin de l'étude (durée de l'étude) : % RA à la fin de l'étude et durée de l'étude ou première fois qu'on a observé une valeur non décelée (nd)

Tableau 9 Devenir et comportement en milieux terrestres et aquatiques

Type d'étude	Substance à l'essai	Valeur[1]	Classification/ interprétation	Principaux produits de transformation	Référence[2] (numéro de l'ARLA)
Transformation abiotique					
Hydrolyse	Tioxazafène	1 j, pH 4, 7, et 9 à 50 °C Stable	N'est pas une voie importante de transformation	Sans objet	2483524
Phototransformation dans le sol	Tioxazafène	Sol humide, éclairage constant Stable	N'est pas une voie importante de transformation	Sans objet	2483580
Phototransformation dans l'eau	Tioxazafène	pH 7, stérile, éclairage constant TD_{50} = 2,26 h Tioxazafène + 3-thiényl 102100 Stable	N'est pas une voie importante de dégradation du tioxazafène	3-thiényl 102100[3]	2483549
Phototransformation dans l'air	Le tioxazafène est peu susceptible de se volatiliser en raison de sa pression de vapeur ($5,82 \times 10^{-7}$ mm Hg à 25 °C) et de la constante de la loi de Henry ($1,41 \times 10^{-7}$ atm*m^3/mol à 25 °C)				
Biotransformation					
Sol aérobie	Tioxazafène	123 j, 4 sols; pH 5,7 à 7,5, % MO 2,2 à 7,6, 20 °C Sable loameux Manning TD_{50} : 21,8 j; TD_{90} : 132 j (CPODP – deux marquages combinés; demi-vie représentative aux fins de modélisation : 48,1 j) Loam limoneux Hoyleton TD_{50} : 53,2 j; TD_{90} : 233 j (EVOL – deux marquages combinés combinées; demi-vie représentative aux fins de modélisation : 70,3 j) Loam sablo-argileux Webster TD_{50} : 140 j; TD_{90} : 527 j (CPODP – deux marquages combinés; demi-vie représentative aux fins de modélisation : 167 j) Loam argileux Bearnes-Svea	Légèrement persistant à persistant La biotransformation en sol aérobie est une voie de dissipation du tioxazafène.	Sans objet	2483544

Type d'étude	Substance à l'essai	Valeur[3]	Classification/ interprétation	Principaux produits de transformation	Référence[2] (numéro de l'ARLA)
		TD_{50} : 237 j; TD_{90} : 940 j (CPODP – deux marquages combinés; demi-vie représentative aux fins de modélisation : 303 j) 90e centile de l'intervalle de confiance sur la moyenne des 4 valeurs combinées de demi-vie : 242 j			
Sol anaérobie	Tioxazafène	120 j, 4 sols; pH 5,7 à 7,7, % MO 2,1 à 5,7, 20 °C Sable loameux Manning TD_{50} : 21,7 j; TD_{90} : 72 j (CPO – deux marquages combinés) Loam limoneux Hoyleton TD_{50} : 128 j; TD_{90} : 427 j (CPO – deux marquages combinés) Loam sablo-argileux Webster TD_{50} : 465 j; TD_{90} : 1 545 j (CPO – deux marquages combinés) Loam argileux Bearnes-Svea TD_{50} : 500 j; TD_{90} : 1 660 j (CPO – deux marquages combinés)	Légèrement persistant à persistant La biotransformation en sol anaérobie est une voie de dissipation du tioxazafène.	Benzamidine Acide thiophénique Résidus combinés[4] TD_{50} : 56,4 j	2483585
Eau aérobie	Tioxazafène	129 j, eau de lac et de rivière, % MO 0,71 à 5,6, 20 °C; pH 8,2 à 8,3 Rivière Goose TD_{50} : 4,37 j; TD_{90} : 14,5 j (CPO – deux marquages combinés) Lac Golden TD_{50} : 5,93 j; TD_{90} : 19,7 j (CPO – deux marquages combinés)	Non persistant	Iminoamide de MON 102100 TD_{50} : 3,02 à 5,07 j Benzamidine TD_{50} : 55,2 à 78,7 j Acide thiophénique TD_{50} : 13,1 à 14,1 j Résidus combinés[4] TD_{50} : 37,8 à 86,1 j	2483492
Eau anaérobie	Tioxazafène	99 j, eau de rivière et de lac, % MO 1,3 à 7,8, 20 °C; pH 7,7 à 8,1 Rivière Goose TD_{50} : 4,37 j; TD_{90} : 14,5 j (CPO – deux marquages combinés) Lac Golden TD_{50} : 5,98 j; TD_{90} : 19,9 j (CPO – deux marquages combinés)	Non persistant	Iminoamide de MON 102100 TD_{50} : 6,64 à 12 j Benzamidine TD_{50} : 97,9 à 256 j Résidus combinés[4] TD_{50} : 51,3 à 183 j	2483496

Type d'étude	Substance à l'essai	Valeur[1]	Classification/ interprétation	Principaux produits de transformation	Référence[2] (numéro de l'ARLA)
Mobilité					
Adsorption/ désorption	Tioxazafène	Six sols (pH 5,3 à 7,3, 0,43 à 3,3 % CO) K_{co} (20e centile) = 3 146 Sable loameux K_{co} = 5 371 Loam limoneux K_{co} = 2 996 Loam sablo-argileux K_{co} = 10 318 Loam argileux K_{co} = 3 146 Loam sableux K_{co} = 3 189 – 4 808	Mobilité légère à nulle	Sans objet	2483517
Volatilisation	Le tioxazafène est peu susceptible de se volatiliser à partir de l'eau et du sol humide en raison de sa pression de vapeur ($5,82 \times 10^{-7}$ mm Hg à 25 °C) et de la constante de la loi de Henry ($1,41 \times 10^{-7}$ atm*m^3/mol à 25 °C).				
Étude de dissipation au champ	EP	Quatre sols, pH 5,0 à 8,6, % MO 0,09 à 4,1, durée de l'étude : 540 j[5] **Traitement des semences :** Manitoba (Canada) TD_{50} : 220 j; TD_{90} : 1 500 j (CPODP – deux marquages combinés; demi-vie représentative : 552 j) Illinois (États-Unis) TD_{50} : 44,7 j; TD_{90} : 149 j (CPO – deux marquages combinés, demi-vie représentative = TD_{50}) Nebraska (États-Unis) TD_{50} : 26,9 j; TD_{90} : 314 j (EVOI – deux marquages combinés; demi-vie représentative : 94,6 j) Géorgie (États-Unis) TD_{50} : 94,3 j; TD_{90} : 313 j (CPO – deux marquages combinés, demi-vie représentative = TD_{50}) **Application en sillons :** Manitoba (Canada) TD_{50}:73,1 j; TD_{90} : 729 j (EVOI – deux marquages combinés; demi-vie représentative : 219 j) Illinois (États-Unis) TD_{50} : 36,7 j; TD_{90} : 530 j	Légèrement persistant à persistant	Benzamidine	2483138

Type d'étude	Substance à l'essai	Valeur[1]	Classification/ interprétation	Principaux produits de transformation	Référence[2] (numéro de l'ARLA)
		(CPODP – deux marquages combinés; demi-vie représentative : 220 j) Nebraska (États-Unis) TD_{50} : 101 j; TD_{90} : 336 j (CPO – deux marquages combinés, demi-vie représentative = TD_{50}) Géorgie (États-Unis) TD_{50} : 40,1 j; TD_{90} : 332 j (EVOI – deux marquages combinés, demi-vie représentative : 100)			
Bioconcentration/bioaccumulation					
Bioconcentration[6]	Tioxazafène	0,6 µg/L FBC_{ee} = 1 321 $FBC_{ee,e}$ = 2 836 FBC_{e} = 2 048 $FBC_{e,l}$ = 1 340 $FBC_{e,e}$ = 4 330 $FBC_{e,e,l}$ = 2 833 6 µg/L FBC_{ee} = 1 156 $FBC_{ee,e}$ = 2 706 FBC_{e} = 1 701 $FBC_{e,l}$ = 1 094 $FBC_{e,e}$ = 4 418 $FBC_{e,e,l}$ = 2 699	Considéré comme bioaccumulatif, mais ne répond pas au critère de bioaccumulation de la voie 1	Sans objet	2483468

[1] Modèles cinétiques : CPO = cinétique de premier ordre; EVOI = équation de vitesse d'ordre indéterminé; CPODP = cinétique de premier ordre double en parallèle

[2] Classification de l'EPA des États-Unis, lorsqu'elle s'applique

[3] Le 3-thiényl tioxazafène (aussi MON 102130) est un isomère du composé d'origine tioxazafène (MON 102100).

[4] Les résidus combinés comprennent le tioxazafène, l'iminoamide de MON 102100 et la benzamidine.

[5] Seul le sol du Manitoba se trouve dans une écorégion qui représente le Canada. Les parcelles situées en Illinois ont été acceptées comme un équivalent proche de l'Ontario. Les parcelles du Nebraska et de la Géorgie ne se trouvent pas dans des écorégions représentant le Canada et ne sont pas considérées comme des équivalents proches.

[6] Les facteurs de bioconcentration (FBC) sont fournis à la fin de la phase d'absorption, en présumant un état d'équilibre (FBC_{ee}) et sont fondés sur une analyse cinétique (FBC_{e}) de la phase d'absorption et de la phase de dépuration. La correction des FBC cinétiques pour tenir compte de la dilution attribuable à la croissance ($FBC_{e,e}$ et $FBC_{ee,e}$) a été obtenue au moyen des données sur la masse (masse de tioxazafène dans le poisson) au lieu de la concentration (masse de tioxazafène par kg de tissu du poisson), car la cinétique de premier ordre ne s'appliquait pas clairement à la croissance du poisson. Les FBC ont été normalisés en fonction d'une teneur en lipides de 5 % des tissus du poisson ($FBC_{e,l}$).

Tableau 10 Toxicité pour les espèces terrestres non ciblées

Espèce	Exposition	Substance à l'essai	Valeur	Classification[1]	Référence (numéro de l'ARLA)
Invertébrés					
Abeille adulte (*Apis mellifera*)	Aiguë, par voie orale	Tioxazafène	CL_{50} à 48 h > 0,41 µg p.a./abeille	Aucune toxicité à la dose maximale d'essai	2483516
Abeille adulte (*Apis mellifera*)	Exposition aiguë par contact	Tioxazafène	CL_{50} à 48 h > 100 µg p.a. /abeille	Quasi non toxique	2483523

Espèce	Exposition	Substance à l'essai	Valeur	Classification[1]	Référence (numéro de l'ARLA)
Lombric (*Eisenia andrei*)	Chronique	Tioxazafène	**Survie** CSEO = 1 000 mg p.a./$kg_{sol\ sec}$ **Croissance** CSEO = 308,6 mg p.a./ $kg_{sol\ sec}$ **Sur la reproduction** CSEO < 95,3 mg p.a. /kg d.sol	Aucun effet sur la survie, sans égard à la concentration évaluée Effets sur la reproduction à la dose minimale d'essai	2483561
Oiseaux					
Colin de Virginie (*Colinus virginianus*)	Aiguë, par voie orale	Tioxazafène	DL_{50} : 4 500 mg p.a./kg p.c.	Quasi non toxique	2483519
Serin des Canaries (*Serinus canaria*)	Aiguë, par voie orale	Tioxazafène	DL_{50} : 315 mg p.a./kg p.c.	Modérément toxique	2483521
Colin de Virginie (*Colinus virginianus*)	Régime alimentaire	Tioxazafène	CL_{50} à 8 j : 4 645 mg p.a. /kg aliments DL_{50} à 8 j : 835 mg p.a./kg p.c./j	Légèrement toxique	2483520
Canard colvert (*Anas platyrhynchos*)	Régime alimentaire	Tioxazafène	CL_{50} à 8 j : 4 085 mg p.a./kg aliments DL_{50} à 8 j : 907 mg p.a./kg p.c./j	Légèrement toxique	2483525
Colin de Virginie (*Colinus virginianus*)	Sur la reproduction	Tioxazafène	CSEO : 976 mg p.a./kg aliments DSEO : 84,86 mg p.a./kg p.c./j	Aucun effet à la concentration maximale d'essai	2483543
Canard colvert (*Anas platyrhynchos*)	Sur la reproduction	Tioxazafène	CSEO : 243 mg p.a./kg aliments DSEO : 37,85 mg p.a./kg p.c./j	Effets observés : œufs pondus/enclos, embryons viables/nombre d'œufs, embryons vivants/nombre d'œufs, poussins/nombre d'œufs, survivants à 14 j/nombre d'œufs, épaisseur de la coquille, et poids des survivants à 14 j	2483542
Mammifères					
Rat	Aiguë, par voie orale	Tioxazafène	DL_{50} > 5 000 mg p.a./kg p.c.	Quasi non toxique	2483491
	Sur la reproduction	Tioxazafène	DSEO = 60 mg p.a./kg p.c./j	Aucun effet noté à la dose maximale d'essai	2483486
Végétaux					
Levée des plantules (*4 monocotylédones, 6 dicotylédones*)		MON 102133	DE_{25} : > 0,36 kg p.a./ha DSEO : 0,31 kg p.a./ha	Pas de classification	2483139

Tableau 11 Toxicité pour les espèces aquatiques non ciblées

Espèce	Exposition	Substance à l'essai	Valeur	Classification[1]	Référence (numéro de l'ARLA)
Larves de moucheron (*Chironomus tentans*)	Aiguë	Tioxazafène	CL_{50} à 10 j : 233 mg p.a./kg sédiments CL_{50} à 10 j : 1,17 mg p.a./L eaux interstitielles	La concentration dans les eaux interstitielles a atteint l'équilibre près de la limite de solubilité (1,24 mg/L).	2483533
Crustacé	Aiguë	Tioxazafène	CE_{50} à 48 h > 1,2 mg p.a./L	Au plus modérément	2483522

Espèce	Exposition	Substance à l'essai	Valeur	Classification[1]	Référence (numéro de l'ARLA)
(Daphnia magna)				toxique	
			CSEO à 48 h = 0,42 mg p.a./L CMEO à 48 h = 0,75 mg p.a./L	Effet sublétal : léthargie	
		MON 102130	CE_{50} à 48 h = 0,834 mg p.a./L	Très toxique	2483562
Crustacé *(Daphnia magna)*	Chronique	Tioxazafène	CSEO à 21 j : 0,0059 mg p.a./L CMEO à 21 j : 0,014 mg p.a./L	Pas de classification	2483540
Truite arc-en-ciel *(Oncorkynchus mykiss)*	Aiguë	Tioxazafène	CL_{50} à 96 h : 0,0911 mg p.a./L	Extrêmement toxique	2483526
		MON 102130	CL_{50} à 96 h : 0,037 mg p.a./L	Extrêmement toxique	2483485
		MON 102133	CL_{50} à 96 h : 0,083 mg p.a./L	Extrêmement toxique	2483567
Crapet arlequin *(Lepomis macrochirus)*	Aiguë	Tioxazafène	CL_{50} à 96 h : 0,51 mg p.a./L	Extrêmement toxique	2483518
Tête-de-boule *(Pimephales promelas)*	PSV	Tioxazafène	CSEO à 33 j : 0,0094 mg p.a./L	Extrêmement toxique	2483546
Algue d'eau douce *(Pseudokirchneriella subcapitata)*	Aiguë	Tioxazafène	CE_{50}b à 96 h : 0,7114 mg p.a./L	Pas de classification	2483537
Diatomée d'eau douce *(Navicula pelliculosa)*	Aiguë	Tioxazafène	CI_{50} à 96 h : 0,1253 mg p.a./L	Pas de classification	2483538
		MON 102130	CI_{50} > 0,255 mg p.a./L CSEO : 0,123 mg p.a./L	Pas de classification	2483563
Lenticule bossue *(Lemna gibba)*	Aiguë	Tioxazafène	CI_{50} à 7 j > 0,954 mg p.a./L CI_{50} à 7 j = 0,508 mg p.a./L	Pas de classification	2483535
Amphipode marin *(Leptocheirus plumulosus)*	Aiguë	Tioxazafène	CL_{50} à 10 j 3,2 mg p.a./kg sédiments 128 mg p.a./kg carbone organique 0,33 mg p.a./L	Pas de classification	2483534
Mysidacée *(Americamysis bahia)*	Aiguë	Tioxazafène	CL_{50} à 96 h : 0,337 mg p.a./L	Pas de classification	2483484
Mysidacée *(Americamysis bahia)*	Chronique	Tioxazafène	CSEO à 28 j : 0,044 mg p.a./L	Aucun effet à la concentration maximale d'essai	2483541
Huître *(Crassostrea virginica)*	Aiguë	Tioxazafène	CE_{50} à 96 h > 0,183 mg p.a./L	Pas de classification	2483483
			CSEO < 0,019 mg p.a./L	Réduction de l'épaisseur de la coquille	
Méné tête-de-mouton *(Cyprinodon variegatus)*	Aiguë	Tioxazafène	CL_{50} à 96 h > 0,084 mg p.a./L	Très toxique; 35 % de mortalité à la concentration maximale d'essai	2483527
Diatomée marine *(Skeletonema costatum)*	Aiguë	Tioxazafène	CI_{50} à 96 h : 0,6203 mg p.a./L	Pas de classification	2483539

Tableau 12 Évaluation des risques liés à l'exposition par voie orale au pollen et au nectar chez l'abeille domestique (*Apis mellifera*) après traitement des semences au tioxazafène (Nématicide MON 102133 SC pour traitement des semences)

Critère d'effet écotoxicologique	Consommation totale de pollen et de nectar[1]	Résidus dans le pollen et le nectar	Estimation de l'exposition au pollen de maïs[4]	QR	NP dépassé?[5]
Exposition aiguë, par voie orale CL_{50} à 48 h : > 0,41 µg p.a./abeille (numéro de l'ARLA 2483516)	0,292 g/abeille/j	Niveau 1 [valeur par défaut][2] 1 µg p.a./g de pollen et de nectar	0,292 µg p.a./abeille/j	**0,7**	Oui
		Niveau 2 (limite de détection selon les données sur les résidus)[3] ≤ 0,00021 µg p.a./g de pollen et de nectar	≤ 0,00021 µg p.a./abeille/j	≤ 0,0005	Non

[1] La valeur de consommation de pollen sélectionnée pour cette évaluation des risques est la consommation totale maximale chez les ouvrières adultes et les larves (somme de la consommation de pollen et de nectar), selon USEPA *et al.* (2014).
[2] Valeur par défaut pour les résidus de pollen et de nectar dans les plantes issues de semences traitées, selon USEPA *et al.* (2014)
[3] Aucun résidu de tioxazafène n'a été détecté dans le pollen et le nectar de plantes issues de semences traitées dans l'étude de l'ARLA numéro 2588323; par conséquent, la limite de détection a été utilisée aux fins de l'évaluation des risques.
[4] L'estimation de l'exposition est calculée comme suit :
exposition (µg p.a./abeille/j) = consommation de pollen et de nectar (g/abeille/j) × résidus de pollen et de nectar (µg p.a./g de pollen et de nectar)
[5] Pour les abeilles, le NP est fixé à 0,4.

Tableau 13 Concentrations prévues dans l'environnement et risques pour les organismes terrestres non ciblés, à l'exception des abeilles, des oiseaux et des mammifères

Référence	Description	Paramètre	CPE au champ	NP	QR
Selon les CPE de l'évaluation préliminaire					
2483139	Plantes vasculaires	DSEO = 0,31 kg p.a./ha	125 g p.a./ha[1]	1	0,4
2483561	Toxicité chronique pour le lombric	CSEO < 95,3 mg p.a./kg sol	0,06 mg p.a./kg sol[2]	1	< 0,001

[1] Dose maximale sur l'étiquette de 0,25 mg p.a./semence (soja) et densité d'ensemencement de 500 000 semences à l'hectare.
[2] Dose maximale sur l'étiquette de 125 g p.a./ha, intégrée à la couche supérieure de 15 cm de sol, en présumant une densité du sol de 1,5 g/cm^3.

Tableau 14 Risques pour les oiseaux et les mammifères résultant de l'utilisation de semences de soja traitées

Critère d'effet utilisé pour l'étude (mg p.a./kg p.c./j/FI)		Exposition journalière estimée (mg p.a./kg p.c./j)[1]	QR[1]	Nombre de semences nécessaires pour atteindre le critère d'effet[1]	Surface nécessaire (m^2)[2]			
					Pas d'ensemencement de précision		Ensemencement de précision	
					Min.	Max.	Min.	Max.
Oiseaux de petite taille (0,02 kg)								
Aiguë	31,50	470	15	2,5	0,03	0,08	5,4	16
Régime alimentaire	83,50	470	5,6	6,7	0,07	0,21	14	42
Reproduction	37,85	470	12	3,0	0,03	0,10	6,5	19
Oiseaux de moyenne taille (0,10 kg)								
Aiguë	31,50	370	12	13	0,14	0,40	27	80
Régime alimentaire	83,50	370	4,4	33	0,36	1,1	72	213
Reproduction	37,85	370	9,7	15	0,16	0,48	32	97

Oiseaux de grande taille (1,00 kg)								
Aiguë	31,50	108	3,4	126	1,4	4,0	270	804
Régime alimentaire	83,50	108	1,3	334	3,6	10,6	716	2 131
Reproduction	37,85	108	2,8	151	1,6	4,8	325	966
Mammifères de petite taille (0,015 kg)								
Aiguë	500,00	269	0,5	30	0,32	0,96	64	191
Reproduction	60,00	269	4,5	3,6	0,04	0,11	7,7	23
Mammifères de moyenne taille (0,035 kg)								
Aiguë	500,00	231	0,5	70	0,75	2,2	150	447
Reproduction	60,00	231	3,8	8,4	0,09	0,27	18	54
Mammifères de grande taille (1,00 kg)								
Aiguë	500,00	127	0,3	2 000	21	64	4 290	12 759
Reproduction	60,00	127	2,1	240	2,6	7,7	515	1 531

[1] Fondé sur la dose de 0,25 mg p.a./semence sur l'étiquette; ne tient pas compte des préférences alimentaires, le soja n'étant pas très attirant pour les oiseaux.
[2] Surface nécessaire à un oiseau ou à un mammifère pour trouver suffisamment de semences exposées pour atteindre le critère d'effet sélectionné. Ne tient pas compte des semences enterrées ingérées par les oiseaux ou les mammifères.

Tableau 15 Risques pour les oiseaux et les mammifères résultant de l'utilisation de semences de maïs traitées

Critère d'effet utilisé pour l'étude (mg p.a./kg p.c./j/FI)	Exposition journalière estimée (mg p.a./kg p.c./j)[1]	QR[1]	Nombre de semences nécessaires pour atteindre le critère d'effet[1]	Surface nécessaire (m^2)[2]			
				Pas d'ensemencement de précision		Ensemencement de précision	
				Min.	Max.	Min.	Max.
Oiseaux de petite taille (0,02 kg)							
Aiguë	31,50	419	13	1,3	0,12	0,23	24	45
Régime alimentaire	83,50	419	5,0	3,3	0,32	0,60	63	120
Reproduction	37,85	419	11	1,5	0,14	0,27	29	54
Oiseaux de moyenne taille (0,10 kg)								
Aiguë	31,50	329	10	6,3	0,60	1,13	119	226
Régime alimentaire	83,50	329	3,9	16,7	1,58	3,00	316	600
Reproduction	37,85	329	8,7	7,6	0,72	1,36	143	272
Oiseaux de grande taille (1,00 kg)								
Aiguë	31,50	96	3,0	63	5,97	11,32	1 193	2 264
Régime alimentaire	83,50	96	1,1	167	15,81	30,01	3 163	6 002
Reproduction	37,85	96	2,5	76	7,17	13,60	1 434	2 721
Mammifères de petite taille (0,015 kg)								
Aiguë	500,00	239	0,5	15	1,42	2,70	284	539
Reproduction	60,00	239	4,0	1,8	0,17	0,32	34	65
Mammifères de moyenne taille (0,035 kg)								
Aiguë	500,00	206	0,4	35	3,31	6,29	663	1 258
Reproduction	60,00	206	3,4	4,2	0,40	0,75	80	151
Mammifères de grande taille (1,00 kg)								
Aiguë	500,00	113	0,2	1 000	94,70	179,69	18 939	35 939
Reproduction	60,00	113	1,9	120	11,36	21,56	2 273	4 313

[1] Fondé sur la dose de 0,5 mg p.a./semence sur l'étiquette et sur la plus grande quantité de semences par kg (3 300 semences/kg).
[2] Surface nécessaire à un oiseau ou à un mammifère pour trouver suffisamment de semences exposées pour atteindre le critère d'effet sélectionné. Ne tient pas compte des semences enterrées ingérées par les oiseaux ou les mammifères; la pratique actuelle est de planter le maïs en utilisant un ensemencement de précision.

Tableau 16 Principaux intrants de modélisation dans les eaux de surface pour l'évaluation de niveau 1 du tioxazafène

Type d'intrant	Paramètre	Valeur		
Renseignements sur la demande	Culture(s) visée(s) par le traitement	Maïs et soja		
	Dose maximale d'application par année envisagée à l'origine (g p.a./ha)	250[1]		
	Méthode d'application	CAM 8 (enterrée et recouverte de sol) à une profondeur de 0,75 à 3 pouces)		
Caractéristiques relatives au devenir dans l'environnement	**Composé**	**Tioxazafène**	**3-thiényl 102100**	**IMI+BEN**
	Demi-vie d'hydrolyse à pH 7 (jours)	Stable	Stable	Stable
	Demi-vie de photolyse dans l'eau (jours)	0,188	11,99	Stable
	K_{co} d'adsorption (mL/g)	3 146 (20e centile de 6 valeurs de K_{co})	3 146 (présumé identique à celui du tioxazafène)	428 (estimé pour la benzamidine à l'aide de la suite EPI)
	Demi-vie de biotransformation en sol aérobie à 20 °C (jours)	242 (90e centile de l'intervalle de confiance sur la moyenne de quatre demi-vies)	Sans objet (non observé dans le sol)	Sans objet (non observé dans le sol)
	Demi-vie de biotransformation en milieu aquatique aérobie à 20 °C (jours)	6,27 (la plus longue des deux demi-vies dans l'ensemble du système)	Stable	72,23 (la plus longue des deux demi-vies dans l'ensemble du système)
	Demi-vie de biotransformation en milieu aquatique anaérobie à 20 °C (jours)	6,30 (la plus longue des deux demi-vies dans l'ensemble du système)	Stable	84,67 (la plus longue des deux demi-vies dans l'ensemble du système)

[1] La dose de 250 g p.a./ha ne figure pas sur la version finale de l'étiquette du produit, mais il s'agit d'une estimation prudente par rapport à la dose maximale qui figure sur l'étiquette (125 g p.a./ha).

Tableau 17 Modélisation des concentrations prévues dans l'environnement et des quotients de risque pour les organismes aquatiques

Organisme	Critère d'effet[1]					CPE[2] (mg p.a./L)	QR[3]
Fondées sur la concentration quotidienne maximale dans un plan d'eau d'une profondeur de 80 cm							
Daphnia spp., toxicité aiguë	1/2	CE_{50} à 48 h	>	0,6	mg p.a./L[4]	0,0015	0,002
Daphnia spp., toxicité chronique (cycle biologique)		CSEO à 21 j	=	0,0059	mg p.a./L[4]	0,0015	0,3
Poisson d'eau froide (truite arc-en-ciel, toxicité	1/10	CL_{50} à 96 h	=	0,00911	mg p.a./L[4]	0,0015	0,2
Poisson (premiers stades de vie), essai de toxicité (tête-de-boule)		CSEO à 33 j	=	0,0094	mg p.a./L[4]	0,0015	0,2
Algues d'eau douce, toxicité	1/2	$CE_{50}b$ à 96 h	=	0,3557	mg p.a./L[4]	0,0015	0,004
Diatomée d'eau douce, toxicité	1/2	CI_{50} à 96 h	=	0,06265	mg p.a./L[4]	0,0015	0,03
Plantes vasculaires	1/2	CI_{50} à 7 j	>	0,477	mg p.a./L[4]	0,0015	0,003
Larve de moucheron		CSEO à 10 j	=	1,01	mg p.a./L[5]	0,00079	0,0008

Fondées sur la concentration quotidienne maximale dans un plan d'eau d'une profondeur de 15 cm							
Daphnia spp., toxicité aiguë	1/2	CE_{50} à 48 h	>	0,6	mg p.a./L[4]	0,0046	0,008
Daphnia spp., toxicité chronique (cycle biologique)		CSEO à 21 j	=	0,0059	mg p.a./L[4]	0,0046	0,8
Poisson d'eau froide (truite arc-en-ciel, toxicité	1/10	CL_{50} à 96 h	=	0,00911	mg p.a./L[4]	0,0046	0,5
Poisson (premiers stades de vie), essai de toxicité (tête-de-boule)		CSEO à 33 j	=	0,0094	mg p.a./L[4]	0,0046	0,5
Algues d'eau douce, toxicité	1/2	CE_{50}b à 96 h	=	0,3557	mg p.a./L[4]	0,0046	0,01
Diatomée d'eau douce, toxicité	1/2	CI_{50} à 96 h	=	0,06265	mg p.a./L[4]	0,0046	0,07
Plantes vasculaires	1/2	CI_{50} à 7 j	>	0,477	mg p.a./L[4]	0,0046	0,01
Larves de moucheron		CSEO à 10 j	=	1,01	mg p.a./L[5]	0,00096	0,001

[1] Les critères d'effet utilisés pour l'évaluation des risques liés à une exposition aiguë sont calculés en divisant la CE_{50} ou la CL_{50} tirée de l'étude de laboratoire appropriée par un facteur deux (2) pour les invertébrés et les plantes aquatiques, et par un facteur dix (10) pour les poissons et les amphibiens.
[2] Concentration quotidienne maximale fondée sur l'intrant présenté au tableau 9. Les CPE concernent les résidus combinés.
[3] Quotient de risque (QR) = exposition/toxicité. Un QR supérieur à 1 indique que le NP est dépassé. Fondé sur une dose d'application de 250 g p.a./ha d'abord envisagée, mais qui ne figure pas sur la version finale de l'étiquette du produit. La dose maximale sur l'étiquette est de 125 g p.a./ha; comme elle est plus faible, on n'a pas repris la modélisation dans l'eau, et les QR sont jugés prudents.
[4] CPE modélisée dans la colonne d'eau pour les résidus combinés de tioxazafène (PAQT, 3-thiényl 102100, tioxazafène-iminoamide et benzamidine)
[5] CPE modélisée dans l'eau interstitielle des sédiments pour les résidus combinés de tioxazafène (PAQT, 3-thiényl 102100, tioxazafène-iminoamide et benzamidine)

Tableau 18 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques – Évaluation en fonction des critères de la voie 1

Critère de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques	**Valeur du critère de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques**		**Critères d'effet relatifs au principe actif**
Toxique ou équivalente à toxique selon la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*[1]	Sans objet		Oui
Principalement anthropique[2]	Sans objet		Oui
Persistance[3]	Sol	Demi-vie ≥ 182 jours	Oui Demi-vie = 21,7 à 500 jours
	Eau	Demi-vie ≥ 182 jours	Non Demi-vie = 4 à 6 jours
	Sédiments	Demi-vie ≥ 365 jours	Sans objet
	Air	Demi-vie ≥ 2 jours ou données probantes de transport à longue distance	Le transport à longue distance dans l'atmosphère est peu susceptible de se produire en raison de la demi-vie prévue dans l'air selon le modèle de transport atmosphérique (AOPWIN).
Bioaccumulable[4]	Log K_{oe} ≥ 5		4,13
	Facteur de bioconcentration ≥ 5 000		$FBC_{c,e,l}$ = 2 699 à 2 833
	Facteur de bioaccumulation ≥ 5 000		Non disponible
Le produit est-il une substance de la voie 1 (doit répondre aux quatre critères)?			Non, ce produit ne répond pas à tous les critères de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques.

[1] Aux fins de l'évaluation initiale des pesticides en fonction des critères de la Politique de gestion des substances toxiques, l'ARLA considère que tous les pesticides sont toxiques ou équivalents à toxique au sens de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*. S'il y a lieu, l'évaluation des critères de toxicité aux termes de la Loi peut être approfondie (si la substance répond à tous les autres critères de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques).

Critère de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques	Valeur du critère de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques	Critères d'effet relatifs au principe actif
[2] Aux termes de la politique, une substance est jugée « principalement anthropique » si, de l'avis des experts, sa concentration dans l'environnement est largement due à une activité humaine, plutôt qu'à des sources ou rejets naturels. [3] Si un pesticide et/ou un ou plusieurs de ses produits de transformation répondent à un critère de persistance dans un milieu donné (sol, eau, sédiments ou air), l'ARLA estime que ces substances répondent au critère de la persistance. [4] L'ARLA préfère les données obtenues sur le terrain (par exemple, facteur de bioaccumulation) à celles obtenues en laboratoire (par exemple, facteur de bioconcentration), qui sont elles-mêmes préférées aux propriétés chimiques (par exemple, log K_{oe}).		

Tableau 19 Produits de remplacement homologués au Canada pour le traitement des semences en date d'octobre 2015

Principe actif	Culture	Organisme nuisible
Souche I-1582 de *Bacillus firmus*	Maïs	Répression des nématodes à lancette, des nématodes radicicoles et des nématodes cécidogènes du soja
	Soja	Répression du nématode à kyste du soja, des nématodes radicicoles et des nématodes cécidogènes
Pasteuria nishizawae Pn1	Soja	Répression du nématode à kyste du soja

Tableau 20 Utilisations appuyées

Allégation appuyée
Répression des nématodes suivants à la dose de 0,875 mL/1 000 semences (0,5 mg p.a./semence) de MON 102133 sur le maïs : nématodes cécidogènes (*Meloidogyne* spp.) nématode à kyste (*Heterodera zeae*) nématodes dague (*Xiphinema* spp.) nématodes radicicoles (*Pratylenchus* spp.) nématodes à stylet (*Paratylenchus* spp.) nématodes spiralés (*Helicotylenchus* spp.) nématode du rabougrissement (*Tylenchorhynchus dubius*)
Répression des nématodes suivants à la dose de 0,438 mL/1 000 semences (0,25 mg p.a./semence) de MON 102133 sur le soja : nématode à kyste du soja (*Heterodera glycines*) nématodes radicicoles (*Pratylenchus* spp.) nématodes cécidogènes (*Meloidogyne* spp.)
Mélanges en cuve avec le produit de traitement des semences homologué Acceleron pour les cultures énumérées sur l'étiquette.

Annexe II Renseignements supplémentaires sur les limites maximales de résidus : situation internationale et incidences commerciales

Tableau 1 Différences entre les LMR établies au Canada et ailleurs

Le tioxazafène est un nouveau principe actif en cours d'homologation au Canada et aux États-Unis. Les LMR proposées pour le tioxazafène au Canada sont identiques aux tolérances correspondantes aux États-Unis, sauf pour les denrées provenant d'animaux d'élevage pour lesquelles aucune tolérance n'a été proposée aux États-Unis (voir tableau1).

Une fois établis, les tolérances américaines pour le tioxazafène seront inscrites à la partie 180 du titre 40 de l'Electronic Code of Federal Regulations, pour chaque pesticide.

Actuellement, le Codex Alimentarius ne comprend de LMR pour le tioxazafène sur ou dans aucun produit sur son site Web traitant des Résidus de pesticides dans les aliments et les aliments pour animaux[10].

Le tableau 1 permet de comparer les LMR proposées pour le tioxazafène au Canada avec les seuils de tolérance américains et les LMR du Codex correspondants. Les tolérances adoptées aux États-Unis sont inscrites à la partie 180 du titre 40 de l'Electronic Code of Federal Regulations, pour chaque pesticide. Une liste des LMR établies par le Codex Alimentarius est disponible sur le site Web des Résidus de pesticides dans les aliments et les aliments pour animaux du Codex Alimentarius, pour chaque pesticide ou produit.

Tableau 1 Comparaison entre les limites maximales de résidus du Canada, celles du Codex et les tolérances des États-Unis, le cas échéant

Denrée	LMR du Canada (ppm)	Tolérance des États-Unis (ppm)	LMR du Codex (ppm)
Viande de bovin, de chèvre, de porc, de cheval, de volaille et de mouton	0,02	Aucune tolérance fixée	Aucune LMR fixée
Sous-produits de viande de bovin, de chèvre, de porc, de cheval, de volaille et de mouton	0,02	Aucune tolérance fixée	Aucune LMR fixée

[10] La Commission du Codex Alimentarius est un organisme international sous l'égide des Nations Unies qui fixe des normes alimentaires internationales, notamment des LMR.

Denrée	LMR du Canada (ppm)	Tolérance des États-Unis (ppm)	LMR du Codex (ppm)
Gras de bovin, de chèvre, de porc, de cheval, de volaille et de mouton	0,02	Aucune tolérance fixée	Aucune LMR fixée
Œufs	0,02	Aucune tolérance fixée	Aucune LMR fixée
Lait	0,02	Aucune tolérance fixée	Aucune LMR fixée

Il est possible que les LMR varient d'un pays à l'autre pour plusieurs raisons, notamment les différences entre les profils d'emploi des pesticides et entre les sites d'essai sur le terrain utilisés pour générer des données sur les propriétés chimiques des résidus. Dans le cas des denrées d'origine animale, les écarts entre les LMR peuvent également s'expliquer par une alimentation et des pratiques d'élevage du bétail différentes.

En vertu de l'Accord de libre-échange nord-américain (ALENA), le Canada, les États-Unis et le Mexique se sont engagés à harmoniser les LMR d'un pays à l'autre dans toute la mesure du possible. Cette harmonisation permettra d'assurer une protection uniforme de la santé humaine dans toute l'Amérique du Nord et de promouvoir le libre-échange de produits alimentaires sans danger. D'ici à ce que le processus d'uniformisation soit achevé, les LMR canadiennes précisées dans le présent document doivent être respectées. L'écart entre les valeurs des LMR canadiennes et celles des autres pays susmentionnés ne devrait pas affecter les activités commerciales ou la compétitivité internationale des entreprises canadiennes, ni nuire à quelque région du Canada que ce soit.

Références

A. Liste des études et des renseignements présentés par le titulaire

1.0 Chimie

N° de l'ARLA	Référence
2483584	2014, Product Chemistry Data to Support the Registration of MON 102100 Nematicide (Amended from MSL0025779), DACO: 2.0,8.2.1 CBI
2553816	TGAI - Prod Chem AI Amended 2, DACO: 2.0 CBI
2483531	2014, Method Validation for Product Chemistry Study on TIOXAZAFEN Wet Cake (Amended from MSL0025338), DACO: 2.13.1 CBI
2483502	2010, Characterization of DC1822 Reference Standard Lot Syncom 148424, DACO: 2.13.2 CBI
2483560	2012, MON 102100: Vapor Pressure Determination by the Gas Saturation Method, DACO: 2.14.9,8.2.1 CBI
2483509	2011, Determination of Water Solubility of MON 102100 by the Column Elution Method, DACO: 2.14.7,8.2.1 CBI
2553817	TGAI - MON 102100 Solvent Solubility Combined, DACO: 2.14.8 CBI
2483545	2012, TIOXAZAFEN: Determination of n-Octanol/Water Partition Coefficient (Shake Flask Method), DACO: 2.14.11,8.2.1 CBI
2483182	2014, Explosive Properties Testing on a Sample of Tioxazafen (MON 102100), DACO: 3.5.12 CBI
2561634	Product Chemistry Data to support the Registration of MON 102133 as an End-Use Product, DACO: 3.2.2,3.5.14,3.5.5,3.5.8 CBI
2483188	2014, Product Chemistry Data to Support the Registration of MON 102133 as an End-Use Product, DACO: 3.0 CBI
2483497	2014, Analytical Method for the Determination of MON 102100 and its Major Metabolite Benzamindine in Soil, DACO: 8.2.2.1
2483128	2014, Independent Laboratory Validation of an Analytical Method for the Determination of MON 102100 and BEnzamindine in Soil, DACO: 171 - 4a,171 - 4c,171 - 4m,171-4a-4b,171-4c-4d,7.2.3A,860.1300,860.1340,860.1360,IIA 4.2.6,IIIA 5.3.1,b,d
2483184	2014, Method Validation Study for the Determination of Residues of MON 102100 and Its Degradates in Water Matrices using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry Detectin, DACO: 7.2
2483125	2014, Independent Laboratory Validation Study for the Determination of MON 102100 and Environmental Degradates in Ground, Surface and Drinking Water, DACO: 171 - 4a,171 - 4c,171 - 4m,171-4a-4b,171-4c-4d,7.2.3A,860.1300,860.1340,860.1360,IIA 4.2.6,IIIA 5.3.1,b,d
2632457	49892201 COA NMR Report RD1805, DACO: 2.11.4 CBI

2.0 Santé humaine et animale

N° de l'ARLA	Référence
2483120	2014, MON 102130: Acute Oral Toxicity Up and Down Procedure in Rats, DACO: 4.6.1
2483131	2014, A 28-Day Oral (Dietary) Toxicity Study of MON 102130 in Sprague Dawley Rats, DACO: 4.6.1
2483132	2014, MON 102133: Acute Oral Toxicity - Up-and-Down Procedure in Rats, DACO: 4.6.1
2483133	2014, MON 102133: Acute Dermal Toxicity in Rats, DACO: 4.6.2
2483134	2014, MON 102133: Acute Inhalation Toxicity in Rats, DACO: 4.6.3
2483135	2014, MON 102133: Primary Eye Irritation in Rabbits, DACO: 4.6.4
2483136	2014, MON 102133: Primary Skin Irritation in Rabbits, DACO: 4.6.5
2483137	2014, MON 102133: Dermal Sensitization Test in Guinea Pigs - Buehler Method, DACO: 4.6.6
2483480	2013, A 90-Day Oral (Diet) Study of MON 102100 in Mice, DACO: 4.3.1
2483481	2013, A 90-Day Oral (Diet) Study of MON 102100 in Rats, DACO: 4.3.1
2483482	2013, A 90-Day Toxicity Study in the Beagle Dog with MON 102100, DACO: 4.3.2
2483486	2014, A dietary Two-Generation Reproductive Toxicity Study of MON 102100 in Rats, DACO: 4.5.1
2483487	2014, A four-Week Dermal Toxicity Study of MON 102100 in Sprague Dawley Rats, DACO: 4.3.5
2483488	2014, The Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion of [14C]-MON 102100 following Oral and Intravenous Administration of Rats, DACO: 4.5.9
2483490	2011, Acute Dermal Toxicity Study in Rats, DACO: 4.2.2
2483491	2011, Acute Oral Toxicity Up and Down Procedure in Rats, DACO: 4.2.1
2483493	2014, An Oral (Gavage) Acute Neurotoxicity Study of MON 102100 in Rats, DACO: 4.5.12
2483494	2012, An Oral (Gavage) Prenatal Developmental Toxicity Study of MON 102100 in Rabbits, DACO: 4.5.3
2483495	2012, An Oral (Gavage) Prenatal Developmental Toxicity Study of MON 102100 in Rats, DACO: 4.5.2
2483499	2014, Bacterial Reverse Mutation Assay, DACO: 4.5.4
2483500	2014, Bacterial Reverse Mutation Assay, DACO: 4.5.4

2483501	2011, Bacterial Reverse Mutation Assay with a Confirmatory Assay with MON 102100, DACO: 4.5.4
2483503	2011, CHO/HPRT Forward Mutation Assay with Duplicate Cultures and a Confirmatory Assay with MON 102100, DACO: 4.5.5
2483504	2011, Chromosomal Aberrations in Cultured Human Peripheral Blood Lymphocytes Treated with MON 102100, DACO: 4.5.6
2483505	2014, An 18-Month Oral (Diet) Carcinogenicity Study of MON 102100 in CD-1 Mice, DACO: 4.4.4
2483508	2011, Dermal Sensitization Study in Guinea Pigs (Buehler Method), DACO: 8.2.2.4, DACO 4.2.6
2483511	2014, In Vivo Micronucleus Assay in Mice, DACO: 4.5.7
2483512	2014, In Vivo Micronucleus Assay in Mice, DACO: 4.5.7
2483513	2011, In Vivo Mouse Bone Marrow Micronucleus Assay with MON 102100, DACO: 4.5.7
2483514	2014, In Vivo Mouse Liver Tumor CAR/PXR Mode-of-Action Study with MON 102100, DACO: 4.8
2483532	2014, A Mode of Action Immunohistochemical Study of Liver Effects of MON 102100 in CD-1 Mice, DACO: 4.8
2483581	2014, PMRA Waiver Request for a 12-Month Dog Study with MON 102100, DACO: 4.3.2
2483582	2011, Primary Eye Irritation Study in Rabbits, DACO: 4.2.4
2483583	2011, Primary Skin Irritation Study in Rabbits, DACO: 4.2.5
2483588	2014, An Evaluation of the Mode of Action and Toxicological Significance of Liver Tumors Observed in a Mouse Oncogenicity Study with MON 102100, DACO: 4.1
2485569	2014, An Evaluation of the Mode of Action and Toxicological Significance of Liver Tumors Observed in a Mouse Oncogenicity Study with TIOXAZAFEN, DACO: 4.1
2493774	Acute Inhalation Toxicity Study in Rats MON 102100, DACO: 4.2.3
2575984	RAT ADME Amended - TIOXAZAFEN TGAI, DACO: 4.5.9
2609719	Seed Dust Off Study, DACO: 5.15
2483121	2014, The In Vivo Percutaneious Absorption of Radiolabelled TIOXAZAFEN in the Concentrate Formulation and Two In-Use Dilutions in the Rat, DACO: 5.8
2483122	2014, The In vitro Percutaneous Absorption of MON 102100 in the Concentrate Formulation and Two In-Use Dilutions Through Rat and Human Skin, DACO: 5.8

1772278	2009, Fluquinconazole and Prochloraz: Determination of operator exposure during cereal seed treatment with Jockey fungicide in Germany, United Kingdom and France, DACO: 5.4
1571553	2007, Determination of Operator Exposure to Imidacloprid During Loading/Sowing of Gaucho Treated Maize Seeds Under Realistic Field Conditions in Germany and Italy, DACO: 5.4
2483115	Analytical Method for the Determination of MON 102100 and Its Major Metabolite Benzamidine in Raw Agricultural and Processed Commodities
2483116	Storage Stability of MON 102100 and Benzamidine in Representative Crop Raw Agricultural Commodities
2483117	Magnitude of MON 102100 Residues in Corn Raw Agricultural Commodities and Processed Fractions Following Seed Treatment Applications
2483118	Magnitude of MON 102100 Residues in Soybean Raw Agricultural Commodities and Processed Fractions Following Seed Treatment Applications 2013 US Trials
2483119	Magnitude of MON 102100 Residues in Cotton Raw Agricultural Commodities and Processed Fractions Following Seed Treatment Applications 2013 US Trials
2483123	Magnitude of MON 102100 Residues in Milk and Tissues of Lactating Dairy Cattle Following Oral Administration
2483126	Independent Laboratory Validation of Analytical Method 115G806A for Determination of Residues of MON 102100 and Benzamidine in Crop Matrices
2483127	Analytical Method for the Determination of MON 102100 Residues in Milk, Meat and Eggs
2483129	Method Validation Study for the Determination of Residues of MON 102100 and Benzamidine in Crop Matrices using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry Detection
2483130	Independent Laboratory Validation of Analytical Method AG-ME-1764 for the Determination of MON 102100 and Benzamidine in Animal Matrices
2483141	Magnitude of MON 102100 Residues in Eggs and Tissues of Laying Hens Following Oral Administration
2483183	Magnitude of MON 102100 Residues in Rotation Crop Raw Agricultural Commodities Following Seed Treatment Application
2483199	A Confined Rotational Crop Study with Two Radiolabeled Forms of ^{14}C-MON 102100 using Radish, Lettuce and Wheat
2483529	Metabolism of [^{14}C]MON 102100 in the Lactating Goat
2483577	Nature of ^{14}C-MON 102100 Residues in Soybean Raw Agricultural Commodities after Application as a Seed Treatment
2483578	Nature of ^{14}C-MON 102100 Residues in Corn Raw Agricultural Commodities after Application as a Seed Treatment
2483579	Nature of ^{14}C-MON 102100 Residues in Cotton Raw Agricultural Commodities after Application as a Seed Treatment
2493775	Metabolism of [^{14}C]MON 102100 in Laying Hens
2553809	Storage Stability of MON 102100, Benzamidine, Benzonitrile and 2-Thenoylglycine in Representative Animal Commodities – Final Report

3.0 Environnement

N° de l'ARLA	Référence
2483142	2014, Use Description and Scenario for MON 102133 Nematicide Seed Treatment on Corn and Soybean, DACO: 5.2
2485588	2014, MON 102100 (Tioxazafen) Tier II Summaries Environmental Fate, DACO: 8.1
2483197	2014, MON 102100 (Tioxazafen) Tier II Summaires Environmental Fate, DACO: 8.1
2485571	2014, MON 102100 (Tioxazafen) Tier II Summaries Environmental Fate, DACO: 8.1
2483548	2014, MON 102100Tioxazafen Tier II Summaries Environmental Fate, DACO: 8.1
2483510	2014, Environmental Fate and Ecological Risk Assessment for Tioxazafen (MON 102100), DACO: 8.1,9.1
2485586	2014, MON 102100 (Tioxazafen) Tier II Summaries Analytical Methods, DACO: 7.1
2483193	2014, MON 102100 (Tioxazafen) Tier II Summaries - Analytical Methods, DACO: 7.1
2483128	2014, Independent Laboratory Validation of an Analytical Method for the Determination of MON 102100 and BEnzamindine in Soil, DACO: 171 - 4a,171 - 4c,171 - 4m,171-4a-4b,171-4c-4d,7.2.3A,860.1300,860.1340,860.1360,IIA 4.2.6,IIIA 5.3.1,b,d
2483125	2014, Independent Laboratory Validation Study for the Determination of MON 102100 and Environmental Degradates in Ground, Surface and Drinking Water, DACO: 171 - 4a,171 - 4c,171 - 4m,171-4a-4b,171-4c-4d,7.2.3A,860.1300,860.1340,860.1360,IIA 4.2.6,IIIA 5.3.1,b,d
2483497	2014, Analytical Method for the Determination of MON 102100 and its Major Metabolite Benzamindine in Soil, DACO: 8.2.2.1
2483127	2014, Analytical Method for the Determination of MON 102100 Residues in Milk, Meat and Eggs, DACO: 7.2.1,7.2.2
2483115	2014, Analytical Method for the Determination of MON 102100 and Its Major Metabolite Benzamindine in Raw Agricultural and Processed Commodities, DACO: 7.2.1,7.2.2
2483551	2014, Magnitude of MON 102100 Residues in Eggs and Tissues of Laying Hens Following Oral Administration, DACO: 8.2.2.4
2483498	2014, Analytical Method for the Determination of MON 102100 Residues in Milk, Meat and Eggs, DACO: 8.2.2.4
2483524	2012, MON 102100: Determination of Hydrolysis as a Function of pH, DACO: 8.2.3.2
2483580	2014, Photodegradation of MON 102100 on Soil, DACO: 8.6
2483549	2014, MON 102100: Photodegradation in Water by Direct Photolsys, DACO: 8.2.3.3.2
2483544	2013, Route and Rate of Degradation of [^{14}C] MON 102100 in Four Soils Incubated under Aerobic Conditons, DACO: 8.2.3.4.2
2483515	2014, Kinetics Analysis of Tioxazafen (MON 102100) Laboratory Aerobic Soil

	Degradation Data using the NAFTA Guidance and PestDF 0.8.4, DACO: 8.2.3.4.2
2483585	2013, Route and Rate of Anaerobic Degradation of [^{14}C] MON 102100 in Four Soils, DACO: 8.2.3.4.4
2483575	2014, NAFTA Kinetics Evaluation of Tioxazafen (MON 102100) Laboratory Anaerobic Soil Degradation Data using PestDF 0.8.4, DACO: 8.2.3.4.4
2483496	2014, Anaerobic Aquatic Metabolism of ^{14}C MON 102100, DACO: 8.2.3.5
2483492	2014, Aerobic Aquatic Metabolism of (^{14}C) MON 102100, DACO: 8.2.3.5
2483517	2013, Determination of Adsorption - Desorption of MON 102100 Using the Batch Equilibrium Method, DACO: 8.2.4.2
2483176	2013, Monsanto TFD Study Rationale - EAD, DACO: 8.3.2
2483138	2014, Terrestrial Field Dissipation of MON 102100 Applied as a Seed Treatment Under Field Conditions at Four Regional North American Locations, DACO: 8.3.2
2483184	2014, Method Validation Study for the Determination of Residues of MON 102100 and Its Degradates in Water Matrices using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry Detectin, DACO: 7.2
2483587	2014, Storage Stability of MON 102100 and Benzamindine in Soil Under Frozen Storage Conditions - Interim Report, DACO: 8.6
2483530	2014, Method Validation Study for the Determination of Residues of MON 102100 and Its Degradates in Water Matrices using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry Detection, DACO: 8.6

Références écotoxicologiques

N° de l'ARLA	**Référence**
2483139	2014, MON 102133: Effects on the Seedling Emergence and Growth of Non-Target Terresterial Plants (Tier I), DACO: 9.1,9.9
2485570	2014, MON 102100 Tier II Summaries, DACO: 9.1,9.5.1,9.6.1
2483547	2014, MON 102100 Tier II Summaries, DACO: 9.1,9.5.1,9.6.1
2483510	2014, Environmental Fate and Ecological Risk Assessment for Tioxazefen (MON 102100), DACO: 8.1,9.1
2483523	2012, Laboratory Bioassay to Determine the Acute Contact Toxicity of MON 102100 to the Honey Bee (*Apis mellifera*), DACO: 9.9
2483516	2012, Laboratory BioAssay to Determine the Acute Oral Toxicity of MON 102100 to the Honeybee *Apis Mellifera*, DACO: 9.9
2483561	2014, MON 102100: Determination of Chronic Toxicity to the Earthworm *Eisenia andrei* in an Artificial Soil Substrate, DACO: 9.9
2483522	2013, A 48-Hour Static Acute Toxicity Test with the Cladoceran (*Daphnia magna*), DACO: 9.3.2
2483562	2014, A 48-Hour Static Acute Toxicity Test with the Cladoceran (*Daphnia magna*), DACO: 9.9
2483540	2014, MON 102100: A Flow-through Life-cycle Toxicity Test with the Cladoceran (*Daphnia magna*), DACO: 9.4.5
2483533	2014, MON 102100: A 10-Day Survival and Growth Toxicity Test with the Midge (*Chironomus tentans*) using Spiked Sediment, DACO: 9.9

2483484	2013, MON 102100: A 96-Hour Static Acute Toxicity Test with the Saltwater Mysid (*Americamysis bahia*), DACO: 9.4.2
2483483	2014, MON 102100: A 96-Hour Shell Deposition Test with the Eastern Oyster (*Crassostrea virginica*), DACO: 9.9
2483541	2013, MON 102100: A flow-through Life-cycle Toxicity Test with the Saltwater Mysid (*Americamysis bahia*), DACO: 9.4.5
2483540	2014, MON 102100: A Flow-through Life-cycle Toxicity Test with the Cladoceran (*Daphnia magna*), DACO: 9.4.5
2483534	2014, MON 102100: A 10-Day Survival Toxicity Test with the Marine Amphipod using Spiked Sediment, DACO: 9.9
2485570	2014, MON 102100 Tier II Summaries, DACO: 9.1,9.5.1,9.6.1
2483547	2014, MON 102100 Tier II Summaries, DACO: 9.1,9.5.1,9.6.1
2483567	2014, A 96-Hour Flow-Through Acute Toxicity Test with the Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*), DACO: 9.5.2.1
2483526	2012, A 96-Hour Static-Renewal Acute Toxicity Test with the Rainbow Trout (*Oncorhynclus mykiss*), DACO: 9.5.2.1
2483485	2014, A 96-Hour Static-Renewal Acute Toxicity Test with the Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*), DACO: 9.9
2483518	2013, A 96-Hour Static-Renewal Acute Toxicity Test with the Bluegill (*Lepomis macrochirus*), DACO: 9.5.2.2
2483527	2012, A 96-Hour Static-Renewal Acute Toxicity Test with the Sheepshead Minnow (*Cyprinodon variegatus*), DACO: 9.5.2.4
2553814	TGAI Marine Fish Waiver, DACO: 9.5.3.1
2483546	2013, MON 102100: An Early Life-Stage Toxicity Test with the Fathead Minnow (*Pimephales promelas*), DACO: 9.5.3.1
2483468	2014, 14C-MON 102100: A bioconcentration Test with the Bluegill (Lepomis macrochirus), DACO: 9.9
2483142	2014, Use Description and Scenario for MON 102133 Nematicide Seed Treatment on Corn and Soybean, DACO: 5.2
2485570	2014, MON 102100 Tier II Summaries, DACO: 9.1,9.5.1,9.6.1
2483547	2014, MON 102100 Tier II Summaries, DACO: 9.1,9.5.1,9.6.1
2483519	2012, MON 102100: An Acute Oral Toxicity Study with the Northern Bobwhite, DACO: 9.6.2.1
2483571	2014, MON 102100: Red-winged Blackbird Acute Oral Toxicity Test, DACO: 9.6.2.3
2483521	2012, MON 102100: An Acute Oral Toxicity Study with the Canary (*Serinus canaria*), DACO: 9.6.2.3
2483520	2011, MON 102100: A Dietary LC_{50} Study with the Northern Bobwhite, DACO: 9.6.2.4
2483525	2011, MON 102100: A Dietary LC_{50} Study with the Mallard, DACO: 9.6.2.5
2483543	2013, MON 102100: A Reproduction Study with the Northern Bobwhite, DACO: 9.6.3.1
2483542	2013, MON 102100: A Reproduction Study with the Mallard, DACO: 9.6.3.2

4.0 Valeur

2483144 2014, Efficacy Data to Support the Registration of MON 102100 Nematicide (MON 102133 SC Nematicide Seed Treatment), DACO: 10,1, 10,2.1, 10,2.2, 10,2.3.1, 10,2.3.3, 10,3.1,10,3.2, 10,3.3, 10,5.1, 10,5.2, 10,5.3, 10,5.4

B. Autres renseignements pris en compte

i) Renseignements publiés

1.0 Chimie

2.0 Santé humaine et animale

3.0 Environnement

Cohen, S.Z., S.M. Creeger, R.F. Carsel and C.G. Enfield. 1984. Potential for pesticide contamination of groundwater resulting from agricultural uses. Pages 297-325 In R.F. Krugger and J.N. Seiber, eds., Treatment and Disposal of Pesticide Wastes. ACS Symposium Series No. 259. American Chemical Society, Washington, DC, pp. 297-325.
Gustafson, D.I. 1989. Groundwater ubiquity score: a simple method for assessing pesticide leachability. *Environmental Toxicology and Chemistry*, v. 8, no. 4, p. 339-357.
US Environmental Protection Agency, Pest Management Regulatory Agency and California Department of Pesticide Regulation. 2012. *White Paper in Support of the Proposed Risk Assessment Process for Bees*. EPA-HQ-OPP-2012-0543-0004. 275pp.
Prosser, Phil and A.D.M. Hart. 2005. Assessing Potential Exposure of Birds to Pesticide-Treated Seeds - *Ecotoxicology*, Volume 14, Pages 679 to 691, DACO: 9.6.6 (PMRA# 2574060)
Smith, Graham K. 2006. Risks to Birds from Pesticide-treated Seed and the Possible Role of Ultraviolet Reflection in Seed Colour Preferences and Repellent Strategies. A thesis submitted to the Faculty of Graduate Studies and Research in partial fulfillment of the requirements of the degree of Master of Sciences., DACO: 9.6.6 (PMRA# 2574059)